



THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : biologie et sciences de la santé

Ecole doctorale Vie-Agro-Santé

présentée par

Ghislain Manet

Préparée à l'unité de recherche INSERM CIC 203
Centre d'investigation clinique
(UFR Médecine)

**Contribution à la
description phénotypique
et à l'étude des patients
atteints
d'hémochromatose HFE**

Thèse soutenue à Rennes le 11 décembre 2013

devant le jury composé de :

André Laurent PARODI

Professeur, Université de Créteil / *rapporteur*

Jean-Baptiste MEYNARD

Professeur, EVDG / *rapporteur*

Marc RUIVARD

Professeur, Université de Clermont Ferrand / *examineur*

Romain MOIRAND

Professeur, Université de Rennes1 / *examineur*

Yves DEUGNIER

Professeur, Université de Rennes-1 / *directeur de thèse*

J'ai l'honneur et le plaisir de remercier

à l'occasion de cette soutenance

Yves DEUGNIER, mon directeur de thèse qui m'a accueilli avec bienveillance, m'a fait confiance, a supporté mon langage contourné et mes expressions elliptiques, mon obstination, ma culture de la rive gauche, et m'a fait bénéficier de son sourire, de son humanisme et de son souci du patient.

André Laurent PARODI, qui a guidé mes premiers pas dans la recherche après avoir fait de l'anatomie pathologique une chose simple à apprendre et à aimer, qui m'a conservé dans son estime pendant ces périodes lointaines et a accepté avec enthousiasme de me retrouver à l'occasion de ce jury de thèse malgré ses lourdes charges professionnelles.

Jean-Baptiste MEYNARD, un de mes chefs, qui m'a regardé occuper successivement tous les bureaux autour du sien, voire le sien en son absence, et n'a pas hésité à répondre "oui" lorsque le mouton à 5 pattes du service lui a demandé de participer à son jury de thèse en plus de ses obligations internationales.

Marc RUIVARD, qui a accepté de participer à ce jury de thèse et m'a fait le plaisir d'en lire le manuscrit d'un œil extérieur et sans complaisance,

Romain MOIRAND, qui a accepté de participer à ce jury de thèse après avoir soutenu le projet,

Les membres de mon comité de thèse, particulièrement **Audrey LAVENU** et **Véronique DAVID** ma tutrice, pour leurs conseils avisés et précis,

Les membres présents et passés du **CDFH** de Rennes sans lesquels ce travail n'existerait pas, pour leur accueil et leur réponse à mes questions de bétien,

Mes collègues de la consultation inter-services du **CRN des maladies génétiques rares du fer** et particulièrement **Pierre BRISSOT**, qui ont toujours accueilli sans broncher ma présence et les commentaires d'un Objet Médical Mal Identifié lors de nos joyeux et enrichissants séminaires cliniques du jeudi après midi,

Mes collègues des laboratoires d'**anatomie pathologique** de l'**ENVA** et **départemental** de la **Vendée** qui m'ont formé au travail en équipe dans la rigueur et la bonne humeur, à toujours dire "oui" aux administrés du service public même si c'est pour leur expliquer à la fin qu'ils sont des imbéciles, mais poliment,

Mes collègues et colocataires du service de **pharmacologie** de la faculté de médecine de Rennes, pour leur accueil bienveillant d'un mâle perdu dans un monde de femmes, leur serviabilité, leur bonne humeur, et bien évidemment pour leurs savoureux gâteaux quasi-journaliers, même si je n'ai le droit que de les regarder en dehors de quelques défaillances humaines,

Mes camarades épidémiologistes et confrères du **SSA** qui ont vu arriver un élément extérieur aux passages aléatoires, aux mœurs étranges d'un autre monde, et ont fini par accepter qu'on pouvait s'occuper de tout et d'autres choses sans rien y connaître, base effective du métier d'épidémiologiste,

Les membres de l'équipe "zoonoses et environnement" de la **ZDO** qui ne renâclent jamais aux échanges depuis maintenant 10 ans malgré leurs intérêts et occupations divergents,

Les **patients** atteints d'hémochromatose et le **personnel de santé** qui les prend en charge, dont la volonté de faire bien est le gage de la qualité du travail qu'on leur doit en retour, pour la santé de tous,

Mes amis qui essayent de soutenir ma démarche même dans le "Nebel des Kriegen"¹.

Cette thèse est dédiée à mes parents qui m'ont fait croire dans ma jeunesse que la vie était facile et simple, il suffisait de faire,

et

aux marins qui m'ont soutenu sans défaillir depuis quarante ans, même quand je les néglige.

¹ Voir à la fin de la bibliographie.

SOMMAIRE

TABLES DES ILLUSTRATIONS

TABLEAUX

Tableau 1: Listes des études de survie publiées concernant l'hémochromatose HFE.	60
Tableau 2: Répartition des patients homozygotes par sexe et motif de recrutement.	78
Tableau 3: Principales valeurs caractéristiques mesurées chez les homozygotes C282Y de LOGIFER.	82
Tableau 4 : Fréquence des atteintes cliniques selon le mode de recrutement chez les homozygotes.	92
Tableau 5: Détail des atteintes cliniques chez les probands homozygotes C282Y selon le motif de consultation.	92
Tableau 6: Résultats des biopsies chez les homozygotes selon le mode de recrutement.	93
Tableau 7: Prédiction de la fibrose selon l'indice de Guyader en l'absence de biopsie selon le mode de recrutement.	93
Tableau 8: Fréquences des différentes localisations des atteintes ostéo-articulaires chez l'homozygote C282Y.	95
Tableau 9: Comparaison des rôles de la fibrose et de l'alcoolisme pour la prédiction de l'IRI.	116
Tableau 10: Facteurs de recrutement influant sur l'âge au décès.	126
Tableau 11: Performances de l'équation de Guyader selon les stades qu'on veut prédire.	131
Tableau 12: Performances de l'équation de Guyader optimisée G2 selon le stade qu'on veut prédire.	134
Tableau 13: Performances de l'équation de Guyader optimisée G3 selon les stades qu'on veut prédire.	136
Tableau 14: Fibrose prédite à partir de l'indice de Guyader pour les patients de Beaton en 2008.	137
Tableau 15: Performances des scores de discrimination pour le classement METAVIR.	140
Tableau 16: Comparaison de l'exactitude de l'indice de Guyader et du score discriminant en fonction du stade METAVIR.	141
Tableau 17: Paramètres utilisés par les prédicteurs classiques liés à la fibrose/cirrhose.	143

FIGURES

Figure 1: Relation entre l'absorption intestinale et la ferritinémie.	12
Figure 2: Facteurs de la ration modifiant le coefficient d'utilisation digestive du fer.	13
Figure 3: Absorption du fer chez l'hémochromatosique.	14
Figure 4: Absorption du fer en fonction de la fraction chélatable de la surcharge en fer rapportée à la ferritine.	14
Figure 5: Absorption et transfert intestinal du fer au décours du traitement chez l'hémochromatosique.	15
Figure 6: Liaison entre l'absorption du fer et le niveau de ferritine sérique.	16
Figure 7: Absorption du fer en fonction de la ferritinémie chez l'hétérozygote C282Y.	17
Figure 8: relation entre CHF et ferritinémie chez les personnes ayant une surcharge phénotypique.	20
Figure 9: Erreur d'estimation de l'AIR sans ajustement sur l'hémoglobinémie.	22
Figure 10: Relation entre AIR et CHF chez l'hémochromatosique.	25
Figure 11: Relation entre l'AIR et la ferritinémie chez les homozygotes C282Y.	26
Figure 12: Délai d'apparition d'un hépatocarcinome selon la présence d'une surcharge en fer chez des malades chroniques du foie.	27
Figure 13: Pénétrance chez des apparentés et dans la patientèle des centres de santé.	33
Figure 14: Relation entre la fréquence des formes cliniques et la période de diagnostic de 1962 à 1996.	38
Figure 15: Addition des effets de l'alcool et de l'obésité sur la stéatose hépatique.	41
Figure 16: Effet d'une forte consommation d'alcool sur la relation entre surcharge en fer et fibrose.	41
Figure 17: Relation entre CHF et âge chez des patients hémochromatosiques ou alcooliques.	43
Figure 18: Relation entre la CHF et l'âge chez l'hémochromatosique.	46
Figure 19: Relation entre la ferritine sérique et l'âge dans la population norvégienne	47
Figure 20: Variation des paramètres du bilan martial en fonction de l'âge en cas d'hémochromatose génétique.	47
Figure 21: Evolution de la surcharge en fonction de l'âge chez des apparentés.	49

Figure 22: Evolution du profil clinique selon l'âge de diagnostic.	49
Figure 23: Incidence des cancers du foie selon le sexe en fonction de la durée de suivi.	50
Figure 24: Les huit préceptes du traitement d'après Crosby.	52
Figure 25: Régression des lésions histologiques du foie après phlébotomie.	55
Figure 26: Amélioration des signes cliniques chez l'hémochromatosique après désaturation.	56
Figure 27: Relation entre dons du sang et ferritine sérique en fonction de l'âge.	57
Figure 28: Fréquences de génotypes dans la base LOGIFER en novembre 2012.	58
Figure 29: Mortalité liée à l'hémochromatose en fonction de l'âge aux USA.	61
Figure 30: Mortalité liée à l'hémochromatose selon l'année de décès aux USA.	61
Figure 31: Survie post-diagnostic en fonction de l'haplotype HLA.	62
Figure 32: Allongement de la durée de survie dans les études les plus récentes (1991).	62
Figure 33: Survie globale comparée des hémochromatosiques après le diagnostic et de la population générale au même âge.	65
Figure 34: Survie globale comparée des hémochromatosiques après le diagnostic selon la période de diagnostic.	66
Figure 35: Incidence de l'hémochromatose selon l'année de diagnostic.	67
Figure 36: Survie des hémochromatosiques atteints de diabète.	68
Figure 37: Survie des hémochromatosiques atteints de cirrhose par rapport à la population générale.	69
Figure 38: Survie des hémochromatosiques atteints de cirrhose en fonction du score de Child.	70
Figure 39: Comparaison des survies des hémochromatosiques atteints de cirrhose et/ou de diabète.	71
Figure 40: Survie des cirrhotiques selon leur type d'hémochromatose.	71
Figure 41: Survie des cirrhotiques en fonction de l'action combinée de l'alcool, des virus et de l'hémochromatose.	72
Figure 42: Survie des hémochromatosiques atteints de cirrhose compliquée par un hépatocarcinome.	73
Figure 43: Probabilité de survie sans cancérisation des cirrhotiques en fonction du contexte martial.	73
Figure 44: Survie après une greffe du foie en fonction du génotype HFE.	75
Figure 45: Survie postopératoire après hépatectomie pour cholangiocarcinome selon le contexte de la surcharge en fer.	75
Figure 46: Survie des hémochromatosiques selon le traitement et de la forme d'atteinte clinique.	76
Figure 47: Rythme d'inclusion des patients dans la cohorte LOGIFER.	79
Figure 48: Age au diagnostic selon le sexe chez les homozygotes.	79
Figure 49: Département de naissance des homozygotes C282Y de LOGIFER.	80
Figure 50: Distribution des durées de traitement initial chez les patients homozygotes.	86
Figure 51: CHF au diagnostic en fonction de l'âge, du sexe et du mode de recrutement.	86
Figure 52: Comparaison des CHF selon le mode de recrutement.	87
Figure 53: Comparaison des CHF selon le sexe.	87
Figure 54: Différence entre les AIR selon le mode de recrutement.	88
Figure 55: Différence entre les AIR selon le mode de calcul.	88
Figure 56: Ecart entre le fer accumulé mesuré par le sang soustrait ou par la formule complète.	89
Figure 57: AIR en fonction de l'âge selon le sexe et le mode de recrutement.	89
Figure 58: AIR chez les femmes en fonction de l'âge selon la consommation d'alcool.	90
Figure 59: Associations des profils cliniques avec atteinte de la peau et des phanères.	94
Figure 60: ACP de la charge en fer des homozygotes C282Y, poids des composantes.	97
Figure 61: ACP de la charge en fer des homozygotes C282Y, plan 1-2.	98
Figure 62: ACP de la charge en fer des homozygotes C282Y, plan 1-5.	98
Figure 63: ACP de la charge en fer des homozygotes C282Y, plan 6-7.	99
Figure 64: ACP de l'apparence clinique des homozygotes C282Y, poids des composantes.	100
Figure 65: ACP de l'apparence clinique des homozygotes C282Y, plan 2-3.	100
Figure 66: ACP de l'apparence clinique des homozygotes C282Y, plan 5-7.	101
Figure 67: ACP de l'apparence clinique des homozygotes C282Y, plan 6-8.	101
Figure 68: ACP de l'apparence clinique des homozygotes C282Y, plan 10-38.	102
Figure 69: ACP de l'apparence clinique des homozygotes C282Y, plan 21-22.	103
Figure 70: ACP de l'apparence clinique des homozygotes C282Y, plan 29-30.	103
Figure 71: ACP de l'apparence clinique des homozygotes C282Y, plan 52-53.	104
Figure 72: ACP des facteurs de risque des homozygotes C282Y, poids des composantes.	104
Figure 73: ACP des facteurs de risque des homozygotes C282Y, plan 1-2.	105
Figure 74: ACP des facteurs de risque des homozygotes C282Y, plan 9-10.	106
Figure 75: ACP des facteurs de risque des homozygotes C282Y, plan 11-12.	107

Figure 76: ACP des facteurs de risque des homozygotes C282Y, plan 33-34.	108
Figure 77: ACP des facteurs de risque des homozygotes C282Y, plan 35-36.	108
Figure 78: ACP synthétique des homozygotes C282Y, poids des composantes.	109
Figure 79: ACP synthétique des homozygotes C282Y, plan 1-2.	110
Figure 80: ACP synthétique des homozygotes C282Y, plan 3-4.	111
Figure 81: ACP synthétique des homozygotes C282Y, plan 7-8.	111
Figure 82: ACP synthétique des homozygotes C282Y, plan 23-24.	112
Figure 83: ACP synthétique des homozygotes C282Y, plan 37-38.	113
Figure 84: Comparaison des distributions de résidus pour la prédiction de l'IRI.	117
Figure 85: Interaction entre la fibrose et la consommation d'alcool sur l'IRI.	117
Figure 86: Probabilité de ménopause en fonction de l'âge chez l'homozygote C282Y.	118
Figure 87: Simulation de la charge en fer selon l'âge.	122
Figure 88: Délai au décès selon la cohorte de recrutement.	124
Figure 89: Délai de décès et durée de suivi post diagnostic au sein de la cohorte LOGIFER.	125
Figure 90: Taux de survie en fonction de l'âge et de la période de recrutement dans la cohorte.	126
Figure 91: Variation de l'âge au diagnostic en fonction de l'époque du diagnostic.	127
Figure 92: Probabilité de survie après le diagnostic selon la cohorte de recrutement.	127
Figure 93: Espérance de vie à la naissance de 1950 à 2010, France.	128
Figure 94: Courbes ROC pour l'identification des lésions hépatiques, stade F1 à F4.	132
Figure 95: Courbe ROC pour l'équation G2 en vue de la prédiction des stades F3-F4 de fibrose hépatique.	135
Figure 96: Courbe ROC pour l'équation G3 en vue de la prédiction des stades F2-F4 de fibrose hépatique.	136
Figure 97: Répartition des stades d'atteinte hépatique chez les 582 patients servant au classement différentiel.	138
Figure 98: Discrimination des stades histologiques à l'aide des 4 paramètres retenus.	139
Figure 99: Coefficients de l'équation de prédiction des stades de lésion histologique du foie chez l'homozygote C282Y.	140
Figure 100: Courbe ROC pour la prédiction de la fibrose par le couple âge CHF.	142
Figure 101: Analyse des corrélations entre les prédicteurs classiques, plan 1-2.	144
Figure 102: Analyse des corrélations entre les prédicteurs classiques, plan 2-3.	145

PLAN

THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1	1
SOMMAIRE	3
TABLES DES ILLUSTRATIONS	3
TABLEAUX	3
FIGURES	3
PLAN	5
INTRODUCTION	8
A HEMOCHROMATOSE GENETIQUE DE TYPE 1	9
A.1 DEFINITION	9
A.2 MECANISME DE L'HEMOCHROMATOSE HFE C282Y	9
A.2.1 Régulation du métabolisme du fer	9
A.2.2 Conséquences biochimiques de la mutation	9
A.2.3 Impact de la charge organique sur l'absorption du fer	10
A.2.3.1 En l'absence d'hémochromatose	10
A.2.3.2 En présence d'une hémochromatose héréditaire HFE	13
A.3 ASPECTS CLINIQUES	18
A.3.1 Généralités	18
A.3.2 Profils cliniques	19
A.3.2.1 Perturbations biochimiques	19
A.3.2.2 La surcharge estimée par le fer soustrait	21
A.3.2.3 Atteintes cliniques ou organiques	25
A.3.3 Pénétrance	30
A.3.3.1 Globale	31
A.3.3.2 Facteurs secondaires d'expression	38
A.3.3.3 Evolution avec l'âge	42

A.4	TRAITEMENT	51
A.4.1	Les pratiques	51
A.4.2	Les résultats	53
A.4.2.1	Diabète	54
A.4.2.2	Atteinte Ostéo-articulaire	54
A.4.2.3	Fibrose - Cirrhose	54
A.4.2.4	Atteinte cardiaque	55
A.4.2.5	Bien être et état général.	55
A.4.2.6	Autres	56
B	BASE LOGIFER	57
B.1	LES PATIENTS	57
B.2	LE CONTENU	58
B.2.1	MODULE GENERAL	58
B.2.2	MODULE SAIGNEE	59
C	QUESTIONNEMENTS SUR LA PRISE EN CHARGE	59
C.1	IMPORTANCE DES EFFETS PATHOGENES	59
C.2	SURVIE DES HEMOCHROMATOSIQUES	60
C.2.1	Résultats historiques	60
C.2.1.1	Survie globale	60
C.2.1.2	Survie en fonction de la présentation clinique	67
C.2.2	Effet du traitement sur la survie	75
D	RECHERCHES PERSONNELLES	78
D.1	DESCRIPTION DE LA COHORTE des homozygotes C282Y de LOGIFER, à l'inclusion.	78
D.1.1	Recrutement et démographie.	78
D.1.2	Exhaustivité et valeurs représentatives des champs du fichier.	81
D.1.3	Relations et profils	91
D.1.3.1	Profils cliniques	91
D.1.3.2	Analyses en composantes principales	96
D.1.4	Comparaisons avec d'autres cohortes	113
D.1.5	Conclusion descriptive	114
D.2	REABSORPTION DU FER	115
D.2.1	Résumé des résultats de l'article	115
D.2.2	Compléments de résultats	116
D.2.2.1	Un effet de l'alcool ou de la fibrose ?	116
D.2.2.2	Effet de l'âge	118
D.2.3	Discussion	119
D.2.4	Conclusion sur l'IRI	122
D.3	SURVIE DES PATIENTS DE LOGIFER	123
D.3.1	Résumé des publications sur la survie	123
D.3.1.1	Mortalité	123
D.3.1.2	Modèle de Cox	123
D.3.2	Compléments de résultats	124
D.3.2.1	Cohorte phénotypique	124
D.3.2.2	Survie comparée aux autres études	127
D.3.3	Discussion	128
D.3.4	Conclusion sur la survie	129
D.4	PREDICTION DE LA FIBROSE	130
D.4.1	Performances de l'équation originale de Guyader	130
D.4.1.1	Données manquantes	130
D.4.1.2	Courbes ROC	131
D.4.1.3	Sensibilité et spécificité	131
D.4.2	Etablissement de nouvelles équations de type Guyader	134
D.4.2.1	Prédiction de l'état F3-F4.	134
D.4.2.2	Prédiction de l'état F2-F4.	135
D.4.3	Maximisation de la vraisemblance	136
D.4.3.1	Méthode	137
D.4.3.2	Résultats	138
D.4.4	Comparaison des prédicteurs classiques	141

D.4.5	Conclusions sur la prévisibilité de la fibrose hépatique.	145
D.5	PERSPECTIVES	146
	REFERENCES	147
	ANNEXES	160
	SOMMAIRE DES ANNEXES	160
E	ANNEXE 1 : ECRANS DE SAISIE LOGIFER	161
E.1	Module statut	161
E.2	Module génotype	161
E.3	Module expression	162
E.4	Module biologie	163
E.5	Module terrain	164
E.6	Module suivi bio	165
E.7	Module saignée	166
F	ANNEXE 2 : DESCRIPTION DES DONNEES	167
G	ANNEXE 3 : ANALYSES EN COMPOSANTES PRINCIPALES	176
G.1	ACP descriptive des paramètres de la surcharge en fer	176
G.2	ACP descriptive des états cliniques	177
G.3	ACP descriptive des facteurs d'exposition	188
G.4	ACP synthétique	197
	RESUME	205
	ABREVIATIONS	208

THÈSE

DOCTORAT en biologie et sciences de la santé

Contribution à la description phénotypique et à l'étude des patients atteints d'hémochromatose HFE

INTRODUCTION

L'hémochromatose est une maladie génétique autosomale récessive particulièrement fréquente en Bretagne. Elle est liée à une mutation majeure – C282Y – sur le gène HFE impliqué dans la régulation de l'hepcidine, hormone qui règle les mouvements intracellulaires du fer. L'homozygotie C282Y est responsable d'un état d'hepcidino-déficience à l'origine d'une surcharge en fer progressive des parenchymes. La maladie est toutefois d'expression très variable d'un individu à l'autre sous la dépendance de co-facteurs génétiques et environnementaux encore mal cernés.

La présente thèse a pour ambition de contribuer à l'approche en santé publique de cette maladie à partir de l'étude de la plus large cohorte mondiale de patients atteints d'hémochromatose génétique HFE répertoriés de façon prospective depuis 1989 au CHU de Rennes. Les questions posées depuis 50 ans tournent autour de l'utilité du dépistage : permet-il de prescrire un traitement efficace, quel impact clinique peut-on prévenir, quelle proportion de patients potentiels sont concernés, comment optimiser les coûts de traitement et du dépistage par rapport au coût de la maladie. J'essaierai

- d'affiner la description phénotypique des sujets diagnostiqués (probants) et de leurs apparentés,
- de caractériser les modalités de la réponse au traitement, lequel repose sur des saignées itératives,
- d'identifier des marqueurs phénotypiques susceptibles de prédire le risque de surcharge et les atteintes cliniques le plus tôt possible dans l'évolution du patient,
- d'analyser la mortalité chez les sujets traités.

La première partie, bibliographique, s'attache à décrire le trouble de l'absorption digestive du fer à l'origine de l'hémochromatose, les aspects cliniques de la maladie et les modes d'évaluation de la surcharge en fer.

La deuxième partie décrit la base de données LOGIFER du CHU de Rennes, son historique et son contenu.

La troisième partie analyse les points acquis par les études historiques sur les conséquences pathologiques de la maladie, la survie des malades et les effets du traitement qui sont les enjeux du dépistage.

La quatrième partie rend compte de travaux personnels :

- Le premier travail a consisté en une étude descriptive de la cohorte dans le but de mieux caractériser les malades ainsi que les modes de présentation de la maladie et, indirectement, sa pénétrance clinique, point de base pour juger de l'intérêt et des modalités de la prise en charge.
- Le deuxième travail est né de la constatation de la possibilité de créer un nouveau marqueur phénotypique de la surcharge en fer du fait la spécificité des modalités de traitement pour chaque individu en exploitant les données recueillies pendant ce traitement. Cet indicateur fondé sur un nouveau principe complète l'arsenal du chercheur et du clinicien.
- Le troisième travail s'est attaché à analyser la survie et les causes de mortalité dans cette large cohorte.
- Le quatrième travail, issu des constatations du troisième, à savoir la prépondérance des causes hépatiques dans la mortalité, s'est attaché à l'étude des méthodes non invasives de diagnostic de l'atteinte hépatique au moment du diagnostic et à développer de nouveaux outils de prédiction.

A HEMOCHROMATOSE GENETIQUE DE TYPE 1

A.1 DEFINITION

L'hémochromatose est un état pathologique défini par une surcharge en fer de l'organisme. On distingue des surcharges acquises, essentiellement par un apport excessif en fer, une hémolyse exagérée ou une dysérythropoïèse et des surcharges génétiques liées à un déséquilibre du métabolisme du fer. Les formes naturelles de ces dernières ne sont bien décrites que chez l'homme parmi les mammifères et les oiseaux alors que les formes acquises sont décrites dans diverses espèces domestiques ou entretenues par l'homme [1], des exemples sont récemment rapportés chez le tapir -*Tapirus terrestris*- [2] ou chez des carnivores domestiques [3]. Une suspicion d'une prédisposition génétique a toutefois été émise récemment chez le rhinocéros noir d'Afrique -*Diceros bicornis*- [4], liée à un polymorphisme S88T du gène HFEⁱ et chez la vache de race Salers [1]. La raison de cette discordance entre les espèces est probablement double : une surveillance insuffisante des mortalités sporadiques inexpliquées, chez le jeune par exemple, et une durée de vie en général courte en dehors des zoos, où de plus l'alimentation est facilement inadaptée aux besoins de chaque espèce.

Dans ce travail, nous nous intéressons à la forme génétique majoritaire chez l'homme en France et en Europe du nord-ouest, appelée hémochromatose génétique de type I, liée à une mutation ponctuelle C282Y dans le gène HFE du chromosome 6, produisant une protéine non fonctionnelle. Les formes hétérozygotes ont un impact modéré alors que la forme homozygote entraîne assez régulièrement des perturbations biologiques et parfois cliniques potentiellement mortelles. D'autres formes d'hémochromatose héréditaire sont décrites [5].

A.2 MECANISME DE L'HEMOCHROMATOSE HFE C282Y

A.2.1 Régulation du métabolisme du fer

Les points pertinents de la régulation du métabolisme du fer ont été rappelés dans quelques revues récentes. Je ne détaillerai pas les mécanismes moléculaires afin de me concentrer sur les résultats observés au niveau des individus dans une population et de comprendre les observations effectuées chez les homozygotes C282Y au cours de leur vie et lorsqu'ils sont traités.

Je m'appuierai sur les revues récentes de Pietrangelo et al. en 2010 [6] et de Fuqua et al. en 2012 [7] s'agissant plus spécifiquement de l'absorption intestinale.

L'équilibre du métabolisme du fer est atteint vers 30 ans dans le sexe mâle en l'absence de mutation et avec une alimentation non carencée [8]. Il faut noter qu'on connaît un cycle saisonnier de l'absorption et du stockage en fer chez certains oiseaux et mammifères [1].

A.2.2 Conséquences biochimiques de la mutation

Le mécanisme fondamental de l'hémochromatose génétique liée à la mutation C282Y est la production d'une protéine HFE anormale entraînant un dysfonctionnement de la captation par les cellules du fer sérique lié à la transferrine.

Normalement, la captation du complexe circulant fer-soufre-transferrine au niveau membranaire par le récepteur de la transferrine de type 2 (TFR2) déclenche un signal via la protéine HFE, augmentant la synthèse de l'hepcidine. Cette induction se fait essentiellement en favorisant la voie de la BMP6ⁱⁱ. Le signal d'un fer circulant excessif est diffusé au niveau de l'organisme grâce à cette hepcidine qui est également sécrétée jouant le rôle d'hormone.

L'augmentation de l'hepcidine sérique et intracellulaire se traduit normalement par une augmentation de la ferritine intracellulaire et une diminution de la ferroportine membranaire. Ceci entraîne une immobilisation du fer en transit intracellulaire qui trouve une bonne capacité de stockage et des difficultés à sortir et crée mécaniquement l'accumulation intracellulaire du fer capté.

Le récepteur TFR2 est surtout présent dans l'hépatocyte alors que TFR1 est plus largement réparti dans les autres cellules [9]. Physiologiquement, TFR1 est 25 à 30 fois plus efficace pour capter le fer lié à la transferrine. En cas d'excès de fer circulant, la présence d'une quantité importante de transferrine riche en fer dans le sang sature la fonction du récepteur TFR1 au niveau du foie, ce qui permet au récepteur TFR2 de s'activer et d'entraîner une production significative d'hepcidine intracellulaire et circulante. Il y a donc là un mécanisme de freinage progressif de la mise en circulation du fer par les cellules ayant une capacité de stockage. Ce mécanisme de charge physiologique régulée est différent de celui de l'hémochromatose HFE et peut provoquer une surcharge secondaire, souvent dans des types cellulaires et donc des localisations différentes de celle de l'hémochromatose.

Au niveau du foie qui produit la majorité de l'hepcidine circulante, la protéine HFE anormale perd ce rôle d'induction de la production d'hepcidine en cas de mutation C282Y. Le message de la présence suffisante de fer dans le sang n'est donc pas transmis au reste de l'organisme, au contraire. L'inhibition de la production d'hepcidine est fortement marquée chez l'homozygote, entraînant donc l'emballement du mécanisme de **sortie** du fer stocké dans la ferritine intracellulaire. Cet effet est sensible principalement dans les cellules participant activement à la circulation du fer et plutôt dans les cellules de l'épithélium duodénal du fait de la brièveté du stockage qui s'y produit avant l'élimination des cellules. Normalement, une partie importante du fer absorbé est stocké dans le tampon intracellulaire de l'épithélium et éliminé avant de pénétrer dans la circulation du fait de la desquamation. C'est cette marge de manœuvre qui permet de répondre à un besoin accru en fer, même brutal, pour l'hématopoïèse. Chez l'hémochromatosique, le tampon est réduit du fait de l'absence du blocage du passage vers le sang due à la diminution de l'hepcidine parvenant à l'intestin. Une part beaucoup plus importante du fer absorbé est donc incluse dans le pool métabolique, amenant à une surcharge des organes et du sang.

Les autres dispositifs de régulation de la production d'hepcidine ne sont pas atteints par la mutation C282Y, expliquant la persistance d'un volant de régulation du transfert du fer de l'intestin vers le milieu intérieur chez les personnes mutées [6, 10].

Cet excès de fer circulant est efficacement capté dans les organes par les récepteurs TFR1 malgré l'existence d'une protéine HFE anormale. Cela atteint prioritairement les cellules stockant habituellement du fer dont les mécanismes de captation du fer circulant sont performants : le foie et la moelle osseuse. La ferritine s'accumule donc dans ces organes et peut en sortir lors de phénomènes physiologiques (recirculation du fer de l'hémoglobine lors de l'hématopoïèse) ou pathologique (cytolyse, inflammation) qui augmentent le niveau de la ferritine sérique. Ce phénomène est dès lors accessible par les dosages sanguins qui montrent l'imprégnation progressive de ce compartiment de stockage par un mécanisme de cycle infernal.

Les autres organes sont atteints plus progressivement mais stockent le fer plus durablement car le recyclage n'est pas une tâche habituelle de leur métabolisme.

Au niveau intestinal, il ne semble pas que la captation du fer sérique contribue de façon sensible au stock intracellulaire par rapport à l'absorption intestinale d'après les études isotopiques ou les mesures de production d'ARN [11, 12]. Il n'y a donc pas de mécanisme de régulation secondaire du pool de fer organique en augmentant les pertes intestinales dans le cas de l'hémochromatose de type 1 avec un turn-over plus important [12].

La bonne alimentation en fer de la moelle osseuse se traduit par une érythropoïèse efficace [13] sans stockage sensible même si l'histologie de la moelle osseuse a historiquement fait partie du diagnostic. De même, les macrophages de la rate stockent relativement peu de fer dans ce type d'hémochromatose [14-16].

On peut supposer que plus la diminution de l'hepcidine est forte, plus le fer sérique est élevé de façon précoce et plus rapide est l'atteinte organique ce qui est compatible avec ce qu'on sait des mécanismes des autres formes génétiques d'hémochromatose. L'altération de la protéine HFE est une des formes de l'hémochromatose clinique qui altère le moins la production d'hepcidine et est donc de manifestation tardive [17].

A.2.3 Impact de la charge organique sur l'absorption du fer

A.2.3.1 En l'absence d'hémochromatose

L'absorption du fer oral est très variable chez la personne non mutée (0.5% à 48%), même pour une source donnée de métal [18-22]. La forme ferrugineuse en elle-même et le volume ou la nature du repas sont également des sources de variation. En particulier, ces chiffres dépendent de la répartition de l'apport entre les 3 voies d'absorption actuellement connues qui n'ont pas le même régime de saturation ou de compétition (fer ferreux, fer de l'hème, ferritine [22-26]). Mikami estime que la quantité totale de fer absorbable physiologiquement est limitée chez le rat normal même si l'anémie permet une absorption augmentée [27]. Cette notion est probablement extrapolable pour l'hémochromatosique et 100 mg de fer par jour semble le maximum absorbable pour un adulte. Un tiers du fer absorbé par l'intestin est reperdu physiologiquement dans les 2 semaines, essentiellement par la desquamation de la muqueuse [28]. Le maximum de fer éliminé par l'intestin ne dépasse pas 1.5 mg/jour d'après Cook [25]. L'écart entre ces deux valeurs explique la facilité avec laquelle le fer peut s'accumuler en l'absence de perte sanguine.

L'absorption est diminuée en cas de surcharge et augmentée en cas de carence ou d'anémie bien que cela ne se traduise pas forcément par des niveaux très élevés de fer sérique [29]. Pour Sayers, testant la supplémentation d'un patient carencé sur 500 jours, la régulation fonctionne pour absorber 1 mg de fer par jour [30]. Une personne ayant un

stock "normal" de fer ne modifie pas sa ferritine sérique au terme des 500 jours de supplémentation. Weintraub montre qu'en cas de saignée, l'anémie déclenche concomitamment une baisse du fer sérique et une augmentation du transfert intestinal après 4 jours de délai [15]. Cette augmentation se fait par le biais d'une diminution du fer stocké dans l'intestin (chez le rat).

Le taux d'absorption de la quantité de fer ingérée dépend fortement du ratio entre le stock de fer total et la ferritine sérique chez l'individu sain (ferritine <250 µg/L) avec une corrélation de 0.48 à 0.64, la corrélation étant meilleure pour le fer alimentaire non héminique [18, 19, 22, 31] (Figure 1). Le fer total mesuré par chélation déplétive est exprimé en µg de fer par kg de poids corporel. La relation est du type $\log(\% \text{ absorption}) = \log(\text{fer total}) - \log(\text{ferritine}) + \text{constante}(b)$. Lynch pense qu'il faut que le stock de fer organique dépasse 1.5 g pour que l'inhibition de l'absorption intestinale se fasse sentir [8]. A titre d'illustration, Walters (1975) estime que le pourcentage d'absorption passe de 17.2% à 2.5% lorsque la ferritine passe de 20 à 200 µg/L chez l'individu sain alors qu'il reste autour de 27% chez les hémochromatosis pour cette gamme de ferritinémie (Figure 1-C). Chez eux, les valeurs descendent sous 15% pour un niveau de ferritine atteignant 1539 µg/L. L'absorption étant mesurée après une charge alimentaire unique en fer marqué, il n'est pas possible de la traduire en mg/jour d'absorption.

Inversement, une augmentation de 1 mg/j de la quantité de fer héminique dans la ration augmente la ferritine sérique de 41% chez des femmes dont la moitié sont ménopausées [32]. Le fer non héminique, tel celui inclus dans les suppléments, semble augmenter la saturation de la transferrine. L'article ne permet pas de savoir si c'est par le biais d'une augmentation du fer sérique ou une baisse de la production de transferrine, mais la première hypothèse semble plus probable. Dans une population adulte avec un bas niveau de ferritine sérique, le niveau de ferritine est associé avec une consommation de viande plus fréquente mais de façon modérée : consommation de viande tous les 3 jours ou tous les 4 jours entre les quintiles extrêmes [33]. Concomitamment avec la sélection d'une population à ferritine basse, on constate que cette population allemande a une faible consommation de viande.

Le rappel des effets des composants non ferrugineux de la ration alimentaire comme le thé ou la vitamine C sur l'absorption du fer a été fait par Health lors d'une revue en 2002 [34], qui conclut qu'il n'y a pas de lien clair entre la teneur globale en fer de la ration et le niveau de la ferritine (Figure 2). Elle commente également les méthodes utilisées pour quantifier les rations ou mesurer l'absorption et signale la présence d'algorithmes prédictifs de l'absorption. Ceux-ci tiennent compte du niveau de ferritine sérique mais pas d'une anémie ou d'une mutation de type HFE [35]. L'effet de la ferritine y est décrit ainsi :

$$\text{"Fer absorbé (prédit, mg)} = \text{Fer absorbable (calculée sur la composition de la ration, mg)} * 23^{0.94 / \text{ferritine (mg/L)}}$$

Les effets mesurés ponctuellement sont difficiles à projeter dans une vie réelle : par exemple le thé pris avec un repas complet ne semble pas avoir d'effet sur le niveau de la ferritine quand bien même la quantité de fer incluse dans la ration en a un [32]. Parmi les autres effets, on cite également un rôle inhibiteur de la forte consommation de lait ou d'œufs soit par diminution du fer héminique de la ration, soit par la présence d'inhibiteurs de l'absorption [36]. Enfin, il est évident que des altérations du tractus digestif (ulcère gastrique, malabsorption) ont un rôle chimique et mécanique dans l'absorption du fer.

Figure 1: Relation entre l'absorption intestinale et la ferritinémie.

A- d'après Lynch, figure 2 [8], la plus grande sensibilité à la ferritine circulante de la voie DMT1 concernant le fer élémentaire en tant que témoin de la charge en fer est flagrante. La relation est très altérée pour les hémochromatosiques avec des variations beaucoup plus importantes de l'absorption pour un taux de ferritine donné. Vraisemblablement lié au fait que la valeur des hauts niveaux de ferritine est déterminée en partie par d'autres causes que la surcharge en fer qui est le facteur pilote de la régulation de l'absorption

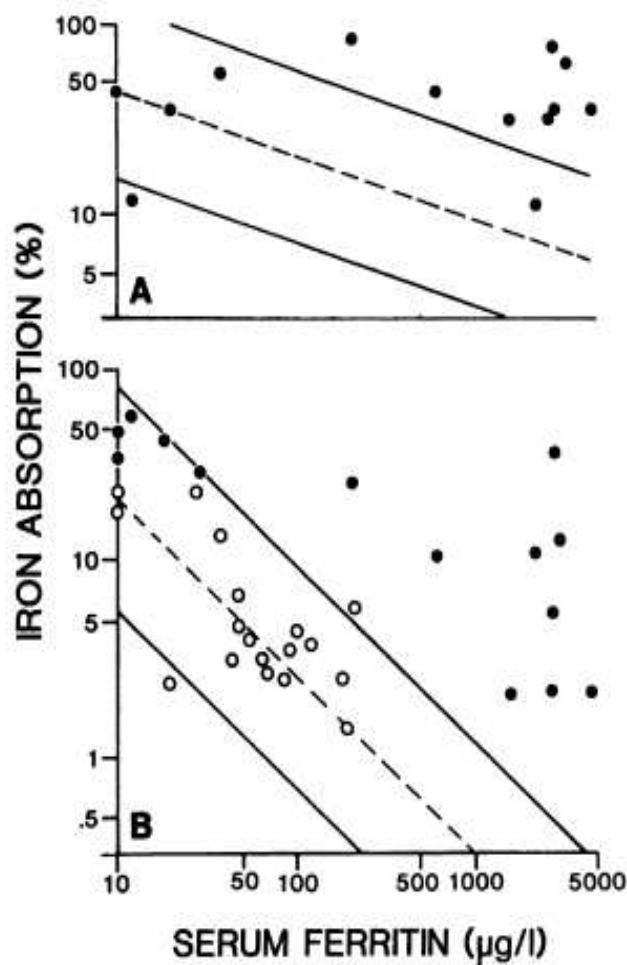


Fig 2. Relationship between serum ferritin and percentage heme (A) and nonheme (B) iron absorption in patients with idiopathic hemochromatosis (●). Relationship for nonheme iron absorption in 18 heterozygous individuals (○). Predicted mean values with 95% confidence limits for normal volunteers derived from the data in Fig 1 are shown.

B- Des éléments quantitatifs sont donnés dans la table 3 de Roughead [18].

Correlation of iron-absorption variables with serum ferritin¹

	<i>r</i>	<i>p</i>
Nonheme iron		
Initial uptake (% of dose)	-0.64	0.006
Absorption/2-wk retention (% of dose)	-0.54	0.024
Serosal transfer index (% of mucosal uptake)	-0.35	NS
Erythrocyte incorporation (% of absorbed dose)	-0.79	0.000
Heme iron		
Absorption/2-wk retention (% of dose)	-0.15	NS

¹Data were logarithmically transformed (*n* = 17).

C- Walters donne un graphique plus détaillé sans les échelles logarithmiques pour des sujets non mutés [19]. L'absorption est mesurée en pourcentage du fer de la ration et non en quantité, ce qui peut rendre difficile la comparaison chiffrée.

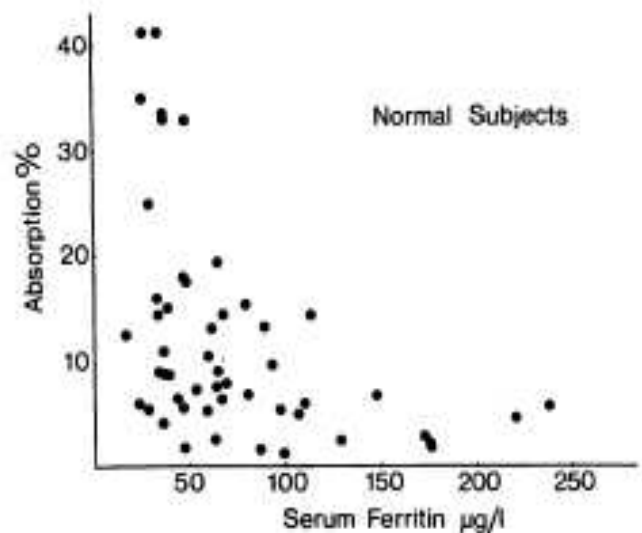


Figure 2: Facteurs de la ration modifiant le coefficient d'utilisation digestive du fer.

d'après Health [34], table 1. Les facteurs sont nombreux et simultanément présents dans beaucoup d'aliments naturels de l'homme.

Table 1. Dietary components proposed to modify iron absorption.	
Enhancers of iron absorption	Inhibitors of iron absorption
Ascorbic acid	Phytate
Meat/fish/poultry	Polyphenols (e.g. tea, coffee, red wine)
Organic acids such as citric, lactic	Calcium
Fermented soy products (e.g. soy sauce)	Avidin (in eggs)
Cysteine-containing peptides	Oxalic acid (e.g. in spinach)
	Soy protein
	Phosphates
	Other inorganic elements (e.g. Cu, Mn)

Par un effet mathématique, si le fer est mieux digéré du fait de la biodisponibilité et des facteurs favorisant de la ration, mais que le transfert de la cellule intestinale vers le milieu intérieur se fait à flux constant contrôlé par les niveaux des besoins et de la charge en fer, les pertes augmentent physiologiquement [37].

A.2.3.2 En présence d'une hémochromatose héréditaire HFE

La plupart des patients étudiés historiquement sont porteurs d'une mutation du gène HFE vu le contexte des diagnostics, mais cela n'a pu être prouvé qu'après 1996. La majorité des études descriptives publiées chez l'homme sont antérieures mais leurs résultats sont assez consistants avec ce qu'on a appris depuis sur le rôle de la protéine HFE dans le fonctionnement du métabolisme du fer pour qu'on puisse les interpréter.

A.2.3.2.1 Le cas des homozygotes et des hémochromatosiques phénotypiques

Williams cite les études faites à son époque (1963) sur l'absorption chez les patients ayant un phénotype hémochromatosique "idiopathique" (Figure 3). L'absorption est clairement augmentée mais dans une proportion variable, souvent du simple au double (Figure 1-A). Pendant la phlébotomie, elle est encore multipliée par 2 mais il s'agit d'un traitement de désaturation dont les particularités ne sont pas connues. Ces éléments sont confirmés dans l'étude de Walters en 1975 qui lie l'augmentation de façon complexe à la surcharge en fer (Figure 4). Le fait que l'anémie intervienne dans la régulation de l'absorption intestinale indépendamment et concurrentiellement au stock de fer peut expliquer ce phénomène [7, 31].

Powell montre en 1970 par des études isotopiques comparée chez des sujets anémiés, ou hémochromatosiques avant et après traitement que la surabsorption est d'environ 1.5 mg/j ($ET^{iii} = 0.8$ mg/j) en absence de surcharge en fer et que la surcharge ramène l'absorption à un niveau normal mais avec un excès de fixation au niveau de l'organisme. L'anémie entraîne de son côté une meilleure absorption et un meilleur transfert vers le pool corporel [28]. Le génotype associé n'est pas connu mais au moins 90% des malades diagnostiqués en Australie à cette époque se sont ultérieurement révélés homozygotes C282Y.

Le traitement de déplétion provoque une augmentation de l'absorption (multipliée par 3 comme pour les anémiés) et de la rétention à 14 jours (multipliée par 1.5 par rapport à la situation de surcharge mais moitié moindre que celle observée chez les anémiés). Lorsque la désaturation est obtenue, les valeurs d'absorption et de rétention sont comparables à celles des anémiés. On ignore les valeurs du fer sérique, de la ferritine et de la saturation de la transferrine à ces différentes étapes. Il n'est pas tenu compte explicitement du ratio entre le fer héminique de la ration de 110 g de viande (2 mg environ) et le citrate de fer marqué ajouté en présence de vitamine C (6 mg en tout). Des observations similaires sur un plus faible nombre de patients ont été faites par Boender aux Pays Bas [38]. Elles sous-entendent le poids important de la régulation par l'anémie dans l'absorption du fer et sa persistance chez l'hémochromatosique HFE.

Figure 3: Absorption du fer chez l'hémochromatosique.

Extraite de la table 2 de Williams et Pitcher [20]. Absorption mesurée par des méthodes isotopiques : 26 patients sur 10 ans.

April 1963

WILLIAMS and PITCHER: *Iron Metabolism and the Liver*

203

TABLE 2
RESULTS OF IRON ABSORPTION STUDIES IN PRIMARY 'IDIOPATHIC' HÆMOCHROMATOSIS
(Except where indicated the cases were untreated at the time of the study)

Authors	Method	No. of Patients	Percentage Absorption	Normal Range*
Dubach and others (1948)	Stool counting after oral ^{59}Fe as ferrous salt	1	21.5	2—21% (10)
Alper and others (1951)	" "	1	62	14% (1)
Bothwell and others (1953)	" "	4	22, 22, 51, 72	9—25% (4)
Peterson and Ettinger (1953)	Stool counting after oral ^{59}Fe as ferric salt	1 (3 months after venesection therapy)	44.7	1.5—4.4% (4)
Chodos and others (1957)	Stool counting: (a) After oral ^{59}Fe as ferrous salt	9	5—30	4—33% (10)
	(b) After ^{59}Fe incorporated in food	2	20, 27	0.5—10% (2)
Pirzio-Biroli and others (1958)	Double isotope technique. Ferric iron in labelled meal	4	4.8, 7.0, 11.4, 17.0 Mean 10.0	0.5—16.6% (24) Mean 5.3
		3 (during venesection therapy)	29.4, 29.7, 29.7	

*The number of normal subjects studied is shown in brackets.

Figure 4: Absorption du fer en fonction de la fraction chélatable de la surcharge en fer rapportée à la ferritine.

Extraite de Walter [19], figure 3, les échelles sont logarithmiques. Le fer chélatable (équivalent aux « grammes de fer soustrait » par les saignées) n'est pas corrélé à l'absorption, ce qui plutôt logique, l'un étant un taux instantané et l'autre un cumul dans un temps variable. La corrélation de 0.48 observée sur ce graphique montre que le logarithme de l'absorption (c'est-à-dire la variation relative de l'absorption) est proportionnel à la différence entre les logarithmes de la surcharge en fer et de la ferritinémie.

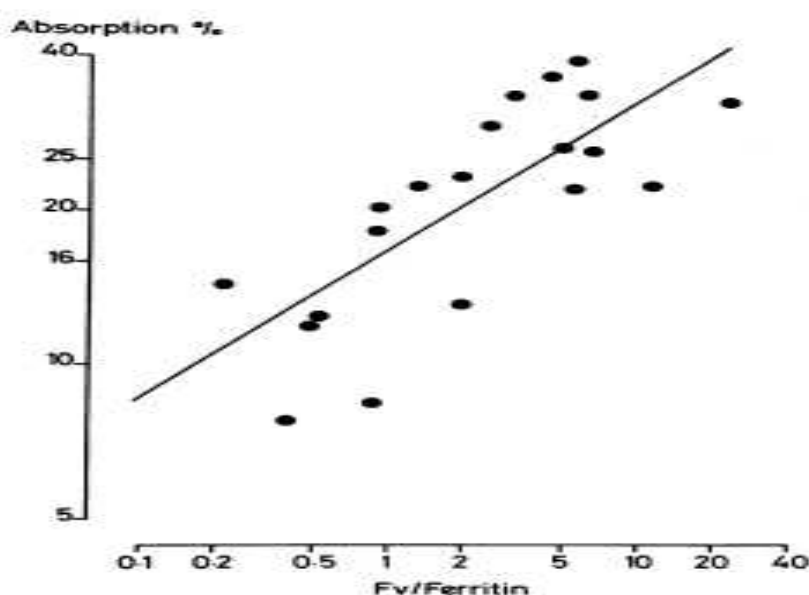


Fig 3 The ratio of chelatable iron (Fv) to ferritin and iron absorption in patients with haemochromatosis.

Ces observations de Powell et Boender sont confirmées par Walters qui trouve que les hémochromatosiques fortement surchargés (ferritine > 1000 µg/L) ont une absorption comparable à celle des témoins mais qu'après traitement, cela augmente de plus du double (Figure 6).

En 1981, Bezwoda teste 2 niveaux de charge en fer soluble marqué dans un repas d'épreuve dont l'essentiel du fer provient de la charge. Le reste du repas est une farine de maïs supplémentée en vitamine C [37]. Ses 7 malades ont une surcharge importante (fer soustrait > 15 g) et ont été complètement désaturés peu de temps auparavant tout étant maintenu dans un régime de sub-anémie (ferritine < 33 µg/L et saturation < 26%). La biodisponibilité du fer diminue de 25 à 20% en doublant la dose administrée mais la quantité absorbée augmente de 60%. L'état martial des malades implique une bonne avidité par rapport à un malade avant le diagnostic. Par rapport à l'état

physiologique, l'évolution du taux d'absorption varie comme la puissance 0.67 du taux d'augmentation du fer administré au lieu de la puissance 0.47, soit un meilleur rendement. Il n'est pas possible de différencier l'effet de la subcarence en fer de celui de la mutation, non définie (on ne connaît pas l'âge des malades).

Figure 5: Absorption et transfert intestinal du fer au décours du traitement chez l'hémochromatosique.

D'après Powell [28] figure 1. L'absorption est supérieure chez l'hémochromatosique déplété indiquant que la sur-absorption n'est pas seulement liée à la carence induite. Cette information sera utile pour la partie D.2 de cette thèse.

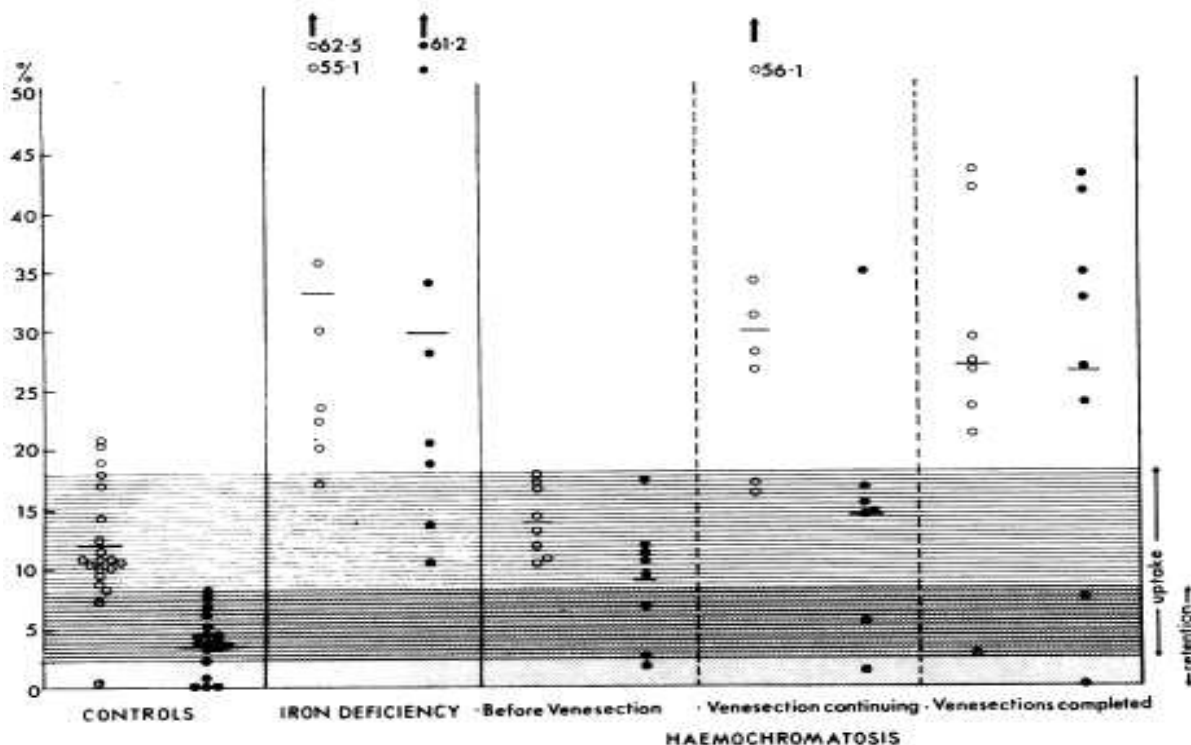


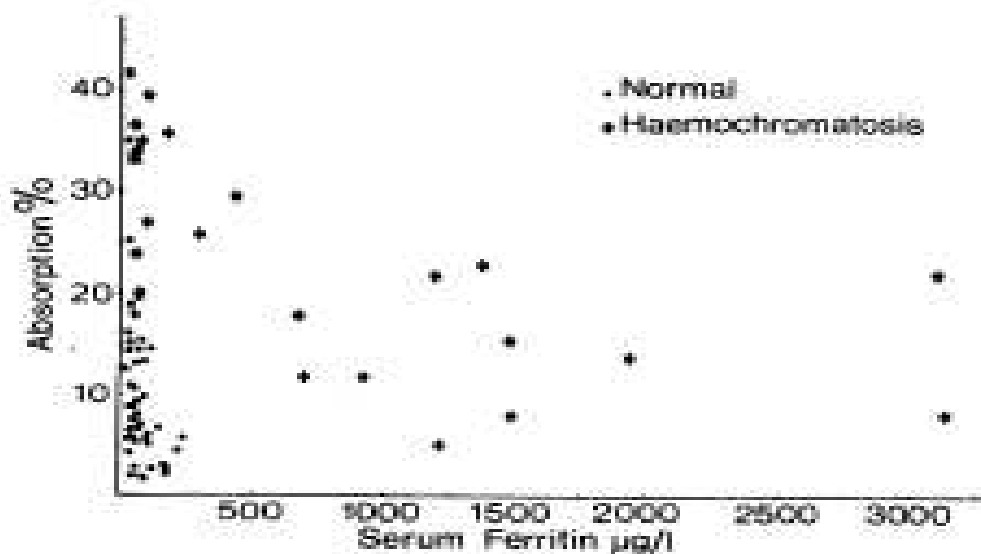
Fig. Initial mucosal uptake of iron (open circles) and body iron absorption retention ie (closed circles), in control subjects, patients with iron-deficiency anaemia, and patients with idlopathic haemochromatosis. The normal ranges for mucosal uptake and body retention are indicated by the shaded areas.

En 1989, Lynch a inclus dans son étude des patients hémochromatosiques diagnostiqués d'après le phénotype biochimique et le génotype HLA [22]. Il en conclut que chez le patient traité, à bilan martial équivalent, le pourcentage d'absorption du fer alimentaire double par rapport à la population non mutée (41% pour 21%) soit une absorption de 2 mg/j au lieu de 1 mg/j classiquement [8]. Avant traitement, l'absorption du fer non-héminique est de 5% au lieu de 2%. La régulation de l'absorption liée à la ferritine serait un peu moindre pour l'hémochromatosique pour les fortes valeurs de ferritine, 500µg/L par exemple. L'interprétation est toutefois difficile car un patient non muté avec une ferritine aussi élevée a vraisemblablement d'autres pathologies qui peuvent interférer avec le fonctionnement digestif et le métabolisme du fer (inflammation, cirrhose, hémolyse, syndrome métabolique). De plus, en l'absence de test génétique, il n'est pas sûr que les patients "normaux" n'aient pas une mutation non encore repérée du fait du contexte familial ou clinique. Cela rend difficile d'interpréter son observation de la sur-absorption très nette des hétérozygotes.

En 1991, MacLaren confirme par un suivi isotopique que l'inhibition de l'absorption du fait de la ferritine persiste chez l'hémochromatosique (défini phénotypiquement) mais qu'elle est moins efficace que chez l'individu normal bien que les taux de digestibilité soient identiques [39]. La différence porte donc sur le transfert de la muqueuse vers le sérum avant desquamation, moins inhibé chez l'hémochromatosique. Cette observation est mieux expliquée de nos jours d'après ce qu'on comprend de l'interférence HFE-hepcidine-ferroportine. L'intérêt de ces études est de quantifier ces effets dans des conditions réelles, ce qui leur donne un aspect pratique en clinique ou en recherche.

Figure 6: Liaison entre l'absorption du fer et le niveau de ferritine sérique.

Extraite de Walter [19], figure 2. Ensemble des sujets, dont les hémochromatosiques avant et après saignée. La surcharge est jugée par la ferritine. L'absorption est de 20 à 40% après traitement, alors qu'elle dépasse peu 20% lors de surcharge importante.



Olsson teste en 1997 chez 16 hémochromatosiques suédois traités mais non génotypés, l'effet de la diminution de la supplémentation martiale obligatoire dans son pays [40]. Il mesure la réabsorption du fer après le traitement de désaturation chez des malades entretenus à bas niveau de ferritine par don du sang. La supplémentation de 4.1 mg/j représente 27% de l'apport martial. Il observe une baisse de la réabsorption de 0.65 mg/j (4.7 g en 20 ans) lorsque la supplémentation est retirée. Les malades étaient donc déjà désaturés et en traitement d'entretien : le taux de saturation de la transferrine est en moyenne inférieur à 30% et la ferritine sérique en moyenne inférieure à 16 µg/L, sans anémie (hémoglobine >14 g/L). Les patients sont donc au maximum de l'absorption intestinale pour un homozygote (effet génotype + effet subcarence). Il estime que le supplément alimentaire a une biodisponibilité de 38%, donc l'absorption théorique est de 1.56 mg/j. Seuls 41% de cette quantité sont effectivement stockés par l'organisme. Cela montre que les variations alimentaires ont un effet certain mais modéré sur la surcharge et que la capacité d'absorption en fer reste limitée chez l'homozygote en conditions favorables. La corrélation entre le fer alimentaire et la sur-absorption au delà des besoins physiologiques est de 0.28 à 0.39 chez 11 des malades. Il relate que sur l'ensemble de la population suédoise, d'après les observations des centres de transfusion, le niveau de ferritine sérique a baissé lorsque cette supplémentation d'environ 4 mg/j a été supprimée dans les farines alimentaires. Cet effet n'a pas été quantifié.

A.2.3.2.2 Le cas des hétérozygotes

En 2004, Hunt reprend l'étude de Lynch chez des sujets hétérozygotes C282Y ou composites C282Y/H63D [41]. Elle mesure l'absorption après un repas dopé unique ou après 10 semaines d'un régime forcé. Les hétérozygotes ont une modeste sur-absorption du fer héminique alimentaire par rapport aux sujets non mutés mais il n'y a pas de différence dans l'absorption de fer non-héminique. La diminution de l'absorption en fonction du niveau de la ferritine sérique est conservée dans les 2 cas (Figure 7, 70% à 5% entre 3 et 254 µg/L de ferritine), moins marquée pour le fer héminique comme vu précédemment. Dans ce dernier cas, l'effet propre de la charge en ferritine est nettement plus important que l'effet de la mutation. Il en résulte que la mutation à l'état hétérozygote n'a d'effet de surcharge qu'en début d'évolution et avec des repas à prédominance carnée car dès que la ferritine est augmentée, l'absorption devient équivalente à celle du reste de la population. Cela explique la plus forte proportion de niveau de ferritine élevé dans cette sous-population sans qu'on y voie de ferritinémie majeure d'origine primaire ou d'une charge organique en fer notable. Il n'y a pas d'information sur les taux de saturation de la transferrine.

A.2.3.2.3 Le cas des femmes

En 2005, Cade et Greenwood présentent une étude alimentaire chez des femmes dont une forte proportion est non ménopausée, ou seulement récemment [32, 42]. Ils en concluent qu'augmenter d'1 mg/j la ration de fer héminique augmente sur le long terme la ferritine sérique de 100 % chez l'homozygote C282Y soit 2 fois plus que chez la personne non mutée. Cette augmentation représente un quintuplement du niveau de base de la ration de (0.19 mg/j), où le fer héminique ne représente que 11% du fer de la ration (1 mg/j sur 12.8 dans la population générale). Il faut modérer cette observation car elle est fondée sur 14 observations avec un apport entre 0.5 et 1.8 mg/j, les autres

étant des végétariens avec un apport quasi-nul. L'extrapolation serait donc incertaine sachant qu'aucune surcharge majeure en ferritine n'est présente. Le fer non héminique de la ration a peu d'influence sur la ferritine au moment du bilan que ce soit chez l'homozygote ou chez les personnes non mutées. Cette influence est plutôt négative (corrélation = -0.07). Toutefois ceci n'est étudié que chez des femmes qui ont majoritairement une ferritine "normale" même lorsqu'elles sont mutées. Il peut également s'agir d'un artéfact mathématique lié à la constitution de l'échantillon, la ration globale étant fixe en quantité et énergie, augmenter le fer non héminique implique de diminuer le fer héminique en même temps. Les auteurs ne précisent pas comment ils ont pris en compte cet effet, ils observent une corrélation négative du même ordre de grandeur avec la richesse énergétique de la ration. Cette observation montre que le niveau de stock illustré par la ferritine a peu d'influence sur l'absorption tant que la ferritine est basse, au moins inférieure à la normale (200 µg/L).

Figure 7: Absorption du fer en fonction de la ferritinémie chez l'hétérozygote C282Y.

Extraite de Hunt [41], figure 1. Les échelles sont arithmétiques pour l'abscisse et l'ordonnée et différentes pour l'absorption du fer héminique et non héminique. Cela explique qu'on observe une courbure où les figures précédentes montraient une relation linéaire. Les niveaux d'absorption des témoins sont comparables à ceux des études anciennes et ceux des hétérozygotes comparables aux "hémochromatosiques" phénotypiques des études anciennes. On peut donc penser que ces études sont extrapolables à nos sujets atteints d'hémochromatose de type 1.

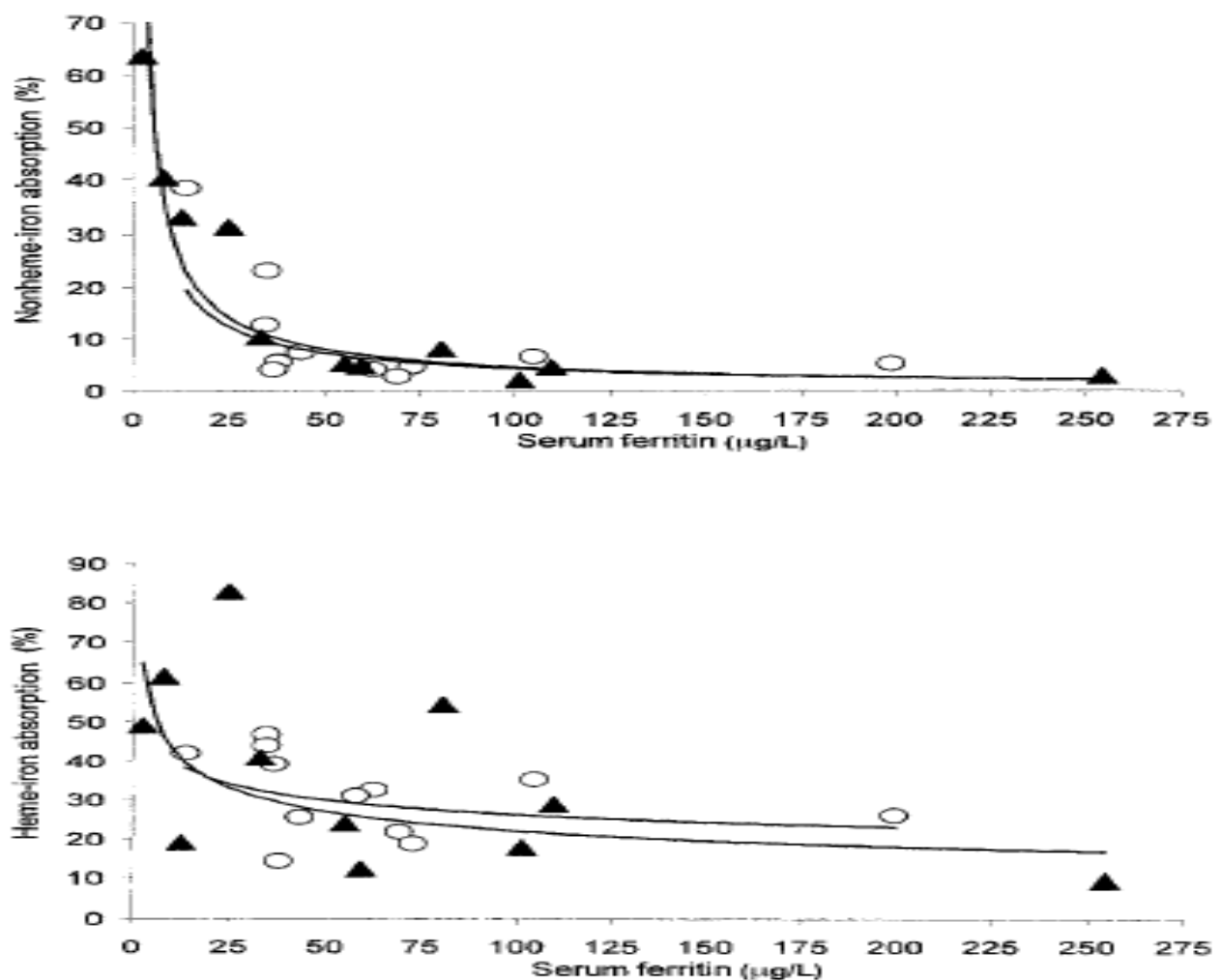


FIGURE 1. Heme- and nonheme-iron absorption from a hamburger meal fortified with additional iron as ferrous sulfate and ascorbic acid in subjects who were heterozygous for the C282Y mutation (▲; $n = 11$) and wild-type control subjects (○; $n = 12$). The 2 groups of subjects absorbed nonheme and heme iron similarly from the hamburger meal. For nonheme iron, regression coefficients were $R^2 = 0.85$ ($P < 0.01$) in the C282Y-heterozygous subjects and $R^2 = 0.43$ ($P < 0.05$) in the wild-type control subjects. For heme iron, regression coefficients were $R^2 = 0.32$ ($P < 0.05$) in the C282Y-heterozygous subjects and $R^2 = 0.12$ (NS) in the wild-type control subjects.

Cet effet de la consommation de fer héminique sur la ferritine avait été observé par Rossi en 2001 chez des Australiens non mutés ou hétérozygotes C282Y sans que la consommation de fer n'ait été quantifiée et sans tenir compte de l'association avec l'IMC^{iv} et l'alcool [43].

Une étude transversale similaire a été faite dans une cohorte de femmes néerlandaises au début des années 1990 avec des résultats semi-quantitatifs similaires [44]. L'effet du génotype muté HFE sur la meilleure assimilation du fer héminique ingéré vers la ferritine sérique est plus sensible chez les femmes réglées, en présence des niveaux de ferritine plus bas. Il n'y a pas de différenciation des effets de l'anémie physiologique et du bas niveau de ferritine dans cette étude mais les personnes mutées sont clairement avantagées en termes d'hémoglobémie et de capacité à mieux assimiler le fer lorsqu'il est suffisamment présent. Par rapport à l'étude de Greenwood, les niveaux de fer héminique de la ration sont beaucoup plus élevés à 1.8 mg/j pour une quantité totale moins importante de 10.5mg/j². Il n'est pas possible de conclure sur l'effet de fortes concentrations en ferritine car il n'y a que 5 femmes homozygotes C282Y dans l'échantillon et aucune n'a de ferritine supérieure à 1000 µg/L.

A.2.3.2.4 Synthèse

En 1994, Finch avait conclu que la régulation fondée sur la perception du stock de fer par l'organisme ne joue que sur un volant d'absorption inférieur à 2 mg/j, chez l'individu non muté [8]. La régulation fondée sur la perception de l'hématopoïèse serait beaucoup plus puissante et permettrait de satisfaire les besoins de l'hématopoïèse indépendamment des stocks organiques. Cette régulation de l'absorption fondée sur l'hématopoïèse utilise au moins en partie un mécanisme similaire d'hepcidino-déficience, induite par la saignée et où intervient l'érythroferrone chez la souris [45].

Il insiste sur le fait que cette régulation par un mécanisme illustré par la ferritine sérique, touche essentiellement le fer soluble dans le bol alimentaire mais peu le fer héminique dans des populations non mutées. Cela peut expliquer les différences entre les études. Kelleher et Zucker séparément indiquent que la régulation du transit du fer au travers de la muqueuse intestinale n'est pas supprimée mais altérée par la mutation C282Y mais qu'on ne comprend pas comment cela fonctionne par rapport au mécanisme hépatique [11, 12].

Ces conclusions ne sont pas remises en cause 10 ans après [7, 34].

On se rend donc compte que la mutation caractéristique C282Y ne peut être seule responsable de la surcharge en fer et des signes cliniques consécutifs.

- Ils dépendent du régime alimentaire et du fonctionnement du tube digestif car il faut un apport minimum de fer digestible pour que celui-ci puisse s'accumuler en plus des pertes physiologiques. Un végétalien est peu exposé à la surcharge (Y. Deugnier, communication personnelle). Il est largement décrit que la supplémentation en vitamine C augmente l'absorption digestive. Mais il n'y a pas eu d'étude quantitative du rôle de la masse de fer apportée par l'alimentation sur l'ampleur de la surcharge chez l'homozygote. Cette étude est difficile en raison d'une régulation complexe des pertes de fer au niveau du tube digestif qui sont une fonction du ratio apport alimentaire / degré de surcharge atteinte et de la nécessité de mener ces études sur le long terme en quantifiant la surcharge "corps entier". Toutefois des variations dans un régime non carencé en fer n'influence pas sensiblement le niveau de ferritine sérique au moment du dépistage dans la cohorte nord-américaine HEIRS [46].
- Ils dépendent des pertes pathologiques de fer (essentiellement les hémorragies chroniques, même de faible volume).

Bien évidemment toute autre perturbation du métabolisme du fer va moduler le degré de surcharge de l'homozygote C282Y, essentiellement tout ce qui va toucher l'hématopoïèse qui est le grand compartiment physiologique d'utilisation et de circulation du fer.

A.3 ASPECTS CLINIQUES

A.3.1 Généralités

La très grande majorité des formes cliniques de l'hémochromatose HFE est liée à l'état homozygote de la mutation C282Y. Suivant les populations sélectionnées et les modalités de définition des atteintes cliniques, sachant que celles-ci ne sont pas spécifiques, on considère que 95% environ de ces hémochromatoses génétiques sont liées à l'homozygotie. L'état hétérozygote se traduit par des perturbations uniquement biochimiques. Toutefois, lorsqu'elle est associée à d'autres mutations du génome comme H63D sur le gène HFE du chromosome 6 homologue, la perturbation est aggravée et peut se traduire par les aspects cliniques habituels, surtout si des facteurs acquis de surcharges sont également présents.

² Cela peut être un effet du mode de calcul, les tables de composition n'étant pas les mêmes. Le détail des rations n'est évidemment pas décrit dans les articles, ce qui ne permet pas de juger des différences de ressources alimentaires. Il est probable que l'alimentation carnée est une part plus importante de la teneur énergétique de l'alimentation. Health signale en 2002 que la teneur en fer de la ration a baissé au Royaume-Uni.

A.3.2 Profils cliniques

A.3.2.1 Perturbations biochimiques

Le premier paramètre perturbé est l'**hepcidine** sérique puisque l'anomalie génomique est directement responsable d'un défaut de production de cette hormone protéique. Toutefois, la technique de dosage est récente [47], coûteuse et peu pratiquée jusque récemment. Ce paramètre ne fait donc pas encore partie des bilans de routine, d'autant plus que l'interprétation de la concentration nécessite un bilan complet et n'a pas forcément de lien avec l'évolution clinique de la maladie dans l'état actuel des connaissances. De nombreux facteurs influencent sa régulation comme expliqué dans le chapitre sur le mécanisme de l'hémochromatose.

Le deuxième paramètre augmenté est le **fer sérique** dont la concentration peut facilement doubler. Cette augmentation entraîne une **saturation** progressive de la principale protéine de transport sérique, la **transferrine**, qui dépasse les 50% mais pas systématiquement même chez les hommes [48] et peut même dépasser les 100% selon les méthodes de mesure. Cette augmentation du taux de saturation est favorisée par la baisse de la production de la transferrine provoquée par la surcharge en fer. Cette baisse peut atteindre 33%. La demi-vie de la transferrine fabriquée par le foie est de 8 jours. Une saturation < 15% signe l'absence de stock mobilisable, en particulier pour l'hématopoïèse [49]. Il existe une variation nyctémérale du fer sérique dont l'amplitude va du simple au double même en cas de surcharge [50].

Le troisième paramètre augmenté est la concentration en **ferritine sérique** du fait d'une augmentation de la circulation du fer cellulaire liée à la surcharge. Cette augmentation traduit l'accumulation du fer dans les organes mais elle est modulée en excès : lors de la cytolysé des organes de stockage comme le foie et le tissu hématopoïétique, lors d'inflammation par exemple, et en carence lors d'anémie concomitante par exemple. L'évolution de la concentration en ferritine est en général exponentielle et elle peut facilement être multipliée par 50. Mais elle semble évoluer par palier et est influencée par de nombreux autres facteurs pouvant entraîner des variations d'un plus grand ordre de grandeur, lui donnant un caractère fluctuant. L'évolution de la ferritinémie dans le temps reste discutée car les échantillons étudiés sont tous biaisés ou fondés sur peu de mesures successives, permettant de décrire les phénomènes et non de les quantifier [51-53]. L'utilité de la ferritinémie pour prédire les lésions autres que la cirrhose n'a jamais été démontrée. La prédictibilité de la cirrhose pourrait d'ailleurs être un phénomène d'opportunité car la ferritinémie augmente également fortement lors de cirrhose sans mutation HFE ou en présence d'un syndrome métabolique [54-57].

Le dernier paramètre utilisé est la concentration en fer des organes, en pratique du foie, principal organe de stockage, mesuré soit à l'aide d'une biopsie, soit estimé par IRM^V. On l'appelle la **concentration hépatique en fer** (CHF^{VI}). Elle est habituellement rapportée au poids sec de l'échantillon mais on peut également la rapporter au contenu en azote de l'échantillon. On peut estimer cette concentration de façon semi quantitative par des colorations histologiques avec l'avantage d'en donner la répartition, et à l'aide de l'analyse anatomopathologique, de préciser le degré d'atteinte du foie et la part éventuelle d'autres causes de surcharge. La surcharge peut facilement atteindre le décuplement. La charge en fer du foie de l'hémochromatosique est toutefois plus massive et plus systématique que lors des surcharges acquises [55, 58, 59]. Moirand fait remarquer qu'à concentration hépatique et âge comparable, on retire plus de fer chez les hommes que chez les femmes qui ont également moins de ferritine (14.7 contre 7 g de fer soustrait pour une CHF aux alentours de 400 $\mu\text{mol/g}$ et 900 $\mu\text{g/L}$ de ferritine de différence). La différence de poids ne peut expliquer la différence entre une surcharge corporelle et une concentration [60]. Il suggère qu'au moins chez l'homme, d'autres organes contribuent à la charge ferrique et que la CHF n'est pas forcément une bonne image dans les fortes surcharges. On ignore la clé de répartition entre les organes, les yeux, le poumon et les reins semblent peu chargés [10, 61]. En outre comme on le verra, il convient de tenir compte du fait que la CHF mesure une concentration mais que la quantité totale de fer imprégnant le foie dépend de la masse du foie et de l'homogénéité de la surcharge. Kowdley souligne la difficulté de mesurer précisément la concentration en fer hépatique à partir d'une unique biopsie [62]. Il estime que les valeurs > 80 $\mu\text{mol/g}$ sont typiques de l'hémochromatose et qu'il est exceptionnel de trouver des valeurs supérieurs à 70 dans les autres pathologies hépatiques, y compris chez les hétérozygotes [63]. Asberg indique qu'il existe une corrélation de 0.422 entre la ferritine sérique et la CHF dans une population dépistée sur une base aléatoire [64]; La relation est proportionnelle de type log-log. Il n'indique pas de différence selon le sexe mais la courbe présentée laisse supposer qu'il existe une différence minime (Figure 8).

Bassett estime en 1986 [65] qu'il faut au moins 400 $\mu\text{mol/g}$ de fer dans le foie pour déclencher une fibrose chez des apparentés homozygotes sans consommation excessive d'alcool. Sallie étudie la corrélation entre l'âge et la concentration hépatique en fer chez 35 patients en 1991 [66]. Cette corrélation est quasi invisible chez les malades

alcooliques sans hémochromatose génétique. Aucun de ses 10 patients âgés de plus de 50 ans n'échappe à la fibrose qui peut apparaître dès 30 ans et 200 $\mu\text{mol/g}$ de fer hépatique. A l'exception d'un très jeune sujet de 20 ans avec une CHF de 681 $\mu\text{mol/g}$, tous les sujets avec plus de 350 $\mu\text{mol/g}$ présentent au moins une fibrose. Il faut pondérer ce cas inhabituel par l'absence de test génétique et que, du fait de son atteinte cardiaque majeure, il pourrait s'agir d'une forme juvénile non liée à la mutation C282Y. Entre 200 et 350 $\mu\text{mol/g}$, il semble y avoir autant de chance d'éviter une fibrose quelque soit l'âge. Ces chiffres sont comparables à ceux de Summers à la même époque de l'autre côté de l'Australie [48].

Loréal estime en 1992 [67] qu'il faut 500 $\mu\text{mol/g}$ de fer pour observer quasi-surement une cirrhose mais que les fibroses apparaissent pour des valeurs beaucoup plus faibles, les cirrhoses trouvées sont alors souvent liées à une imprégnation alcoolique concomitante. Ces chiffres sont revus à la baisse plus tard : Fletcher trouve en 2002 [68] des valeurs de 233 à 675 $\mu\text{mol/g}$ dans le cas des patients C282Y homozygotes atteints de cirrhose consommant peu d'alcool, la CHF sans cirrhose étant de 165 $\mu\text{mol/g}$. Adams suggère en 2001 que la valeur la plus efficace pour prédire l'apparition d'une cirrhose est de 283 $\mu\text{mol/g}$ en l'absence d'une consommation excessive d'alcool [69]. La spécificité est alors de 84% mais 9% des cirrhotiques avaient moins de 200 $\mu\text{mol/g}$ de fer dans le foie et 4% des non-cirrhotiques en avaient plus de 450. Il souligne le fait que le chevauchement est important entre les 2 populations sans donner d'explications du côté de la précision des mesures de la fibrose ou du fer, ni des facteurs secondaires de surcharge.

Figure 8: relation entre CHF et ferritinémie chez les personnes ayant une surcharge phénotypique.

D'après Asberg [64], figure 1. Axes logarithmiques. Population norvégienne sélectionnée sur la présence d'une saturation de la transferrine et d'une ferritine élevées. La pente est plus élevée chez les hommes que les femmes ce qui est contre-intuitif : il faut plus de ferritine pour obtenir la même surcharge hépatique chez les hommes. Il s'agit d'une population générale dont au moins 10% n'ont pas de surcharge génétique, cela peut donc résulter d'une exposition différente à l'alcool et à l'obésité selon le sexe (l'article ne permet pas de déterminer exactement le nombre d'homozygotes parmi les habitants avec un résultat de CHF).

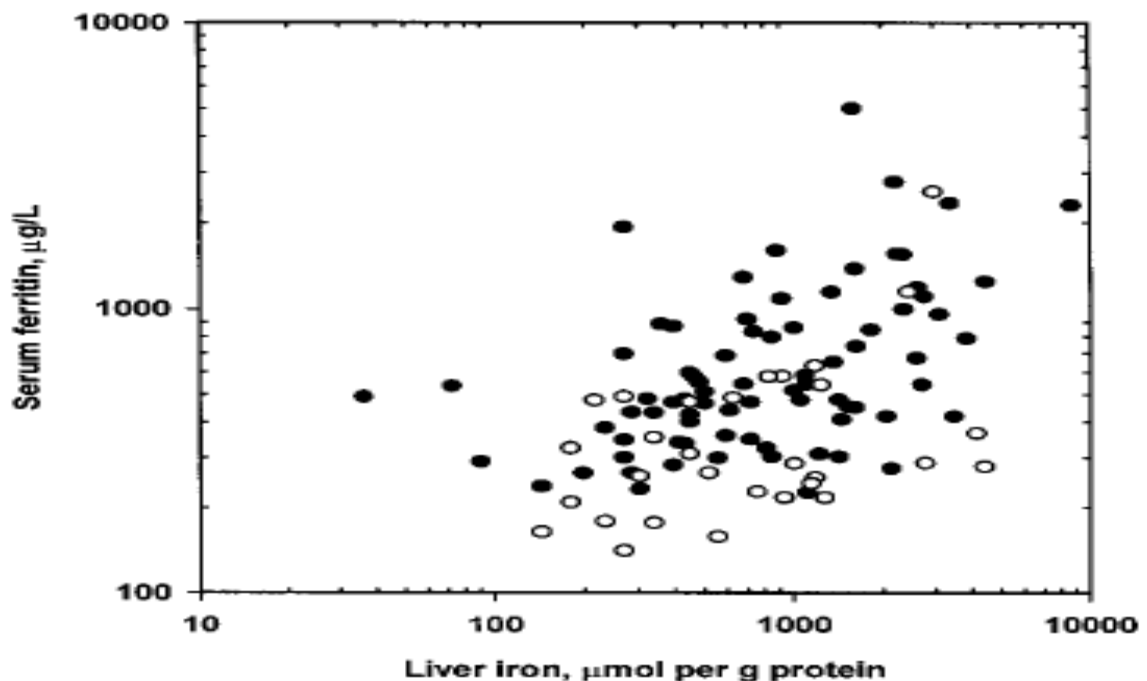


Fig. 1. Serum ferritin plotted against liver iron concentration for 110 persons with high serum transferrin saturation on two separate occasions and serum ferritin concentration above the reference limit. Liver iron concentration above 158 μmol iron per gram protein is considered pathological. Both axes are logarithmic. (● Men, $n = 79$; ○ women, $n = 31$).

Le chevauchement important est retrouvé par Olynyk chez des malades Australiens [70]. Les 18 malades atteints de fibrose avancée F3-F4 ont une CHF moyenne de 328 $\mu\text{mol/g}$ alors que les 42 autres avaient une CHF moyenne de 137 $\mu\text{mol/g}$. Le seuil pour l'apparition des stades F3-F4 était de 146 $\mu\text{mol/g}$, 33% des patients peu ou pas fibrosés dépassant ce seuil sans atteindre 354 $\mu\text{mol/g}$. Ce seuil haut n'est également atteint que par 50% des malades atteints de forme F3-F4. Il faut souligner que ces valeurs sont observées chez des patients buvant moins de 2 unités d'alcool par jour. On trouve des patients entre 400 et 500 $\mu\text{mol/g}$ sans cirrhose et non buveurs d'alcool [48]. Olynyk suggère

d'améliorer la prévisibilité en tenant compte de l'âge, une CHF moyenne étant plus risquée à un âge avancé (vraisemblablement du fait de la durée de l'exposition d'origine congénitale). Toutefois, ses estimations sont biaisées par le fait que les biopsies n'ont pas été réalisées chez des patients où elles n'étaient pas indiquées, ou même contre-indiquées, sans qu'on puisse juger du degré de censure. Moirand constate que les CHF moyennes des cirrhotiques hommes et femmes sont comparables à 384 et 426 $\mu\text{mol/g}$ [60] alors que 33% d'entre eux ont une consommation excessive d'alcool (âge de 54 et 57.5 ans).

La CHF est plus élevée chez les probants que chez les apparentés à 49 ans en moyenne (314 contre 230 $\mu\text{mol/g}$) sans qu'un ajustement sur la présence de signes cliniques soit indiqué [71]. Cela suggère tout de même que la probabilité d'être pris en charge pour une hémochromatose est plus élevée lorsque la CHF est plus élevée. Dans une série de 291 patients dont 34% ont une fibrose de stade F1 à F4 (13% F4), représentant tous les homozygotes ayant bénéficié d'une biopsie sur 40 ans, Wood ne trouve que 73 $\mu\text{mol/g}$ d'écart avec les patients ayant un foie sans lésions (200 contre 127 $\mu\text{mol/g}$). 28% des malades atteints de fibrose ont une suralcoolisation contre 9% des patients indemnes. La valeur la plus élevée observée sans lésion hépatique est de 547 $\mu\text{mol/g}$ [72]. La surcharge en fer du foie, si elle est un bon indicateur comparatif des niveaux de surcharge des patients et du risque hépatique chez l'hémochromatosique HFE, n'est qu'une partie de la surcharge corporelle. Il faut noter que la CHF n'est qu'une concentration et que pour connaître la charge en fer du foie, il faudrait connaître la masse du foie et l'hétérogénéité de la surcharge, ce qui est difficile à partir d'une biopsie.

Il est souligné qu'après une greffe hépatique, le nouveau foie d'un hémochromatosique ne se recharge pas en fer [10].

Il est possible de mesurer des paramètres complémentaires peu utilisés comme les formes libres de fer dans le sérum (fer non lié à la transferrine ou NTBI, et fer labile du plasma ou LPI) ou la quantité de récepteurs de la transferrine circulant dans le sérum (diagnostic différentiel des formes génétiques). Les formes de fer non lié apparaissent lorsque le premier site de la transferrine est saturé (vers 45%) ou en cas de surcharge importante (>75%) [73]. Le lien de ces formes non liées avec la transferrinémie elle-même, diminuée lorsque la surcharge s'installe, n'est pas étudié mais est sans doute un projet d'avenir. Il semble qu'en sus du mouvement inverse de la transferrine et du fer sérique chez l'hémochromatosique surchargé, aggravant la saturation, il existe un lien positif individuel entre la transferrinémie et la sidérémie (résultats personnels en cours de publication).

On a pu utiliser l'épreuve de chélation ponctuelle pour estimer le fer mobilisable et excrété dans les urines sur une courte durée (<24 heures). Cette valeur est fortement corrélée à la ferritine, surtout en cas de surcharge modérée chez l'hémochromatosique ou le donneur de sang [5, 74]. La valeur est alors exprimée en μg de fer ou de complexe par kg en la rapportant au poids du patient.

A.3.2.2 La surcharge estimée par le fer soustrait

A.3.2.2.1 Calcul des grammes de fer soustraits par les phlébotomies

Bien que n'étant pas en soi-même un signe biochimique de la perturbation du métabolisme du fer, la quantité de fer qu'on soustrait lors du traitement de désaturation par saignée permet souvent d'estimer la surcharge. En routine, on la calcule en gramme de fer soustrait (AIR^{vii}) à partir du nombre de litres de sang retirés lors du traitement avant l'obtention d'une désaturation complète selon la formule " $\text{AIR} = \text{volume (L)} / 2$ ". Contrairement aux paramètres précédents qui sont des concentrations, celui-ci est une estimation massique pour l'individu entier et l'appréciation de la surcharge pourra donc dépendre de sa morphologie. Dans la pratique, plusieurs problèmes sont posés par cette estimation.

Le premier est la définition de la désaturation, habituellement fondée sur la ferritine, mais quel serait le niveau normal de la ferritine chez l'individu concerné en l'absence de mutation ? En général, on cherche à maintenir l'individu à un niveau artificiellement bas dans un but de prévention (<50 $\mu\text{g/L}$) mais cet objectif ne correspond pas au principe du calcul du nombre de gramme de fer. Plus la stabilisation en ferritine est basse, plus la surcharge sera surestimée mais il n'existe pas actuellement de formule illustrant la loi dose-effet.

Le second est la détermination du moment d'obtention, en effet, lors de l'arrêt du traitement, plus de la moitié des patients présentent un rebond de la ferritine, montrant l'existence d'un stock résiduel plus lent à mobiliser, obligeant parfois à reprendre une série de saignées de désaturation. La correction est facile à faire si on a connaissance du programme de saignées d'entretien et que les niveaux de ferritine, de fer et d'hémoglobine sériques sont suivis régulièrement. Ce phénomène peut être dû au fait que le fer de la ferritine est plus facile à mobiliser par saignée que celui de l'hémosidérine et donc le simple suivi de la ferritine amène à anticiper sur la désaturation totale réelle [8].

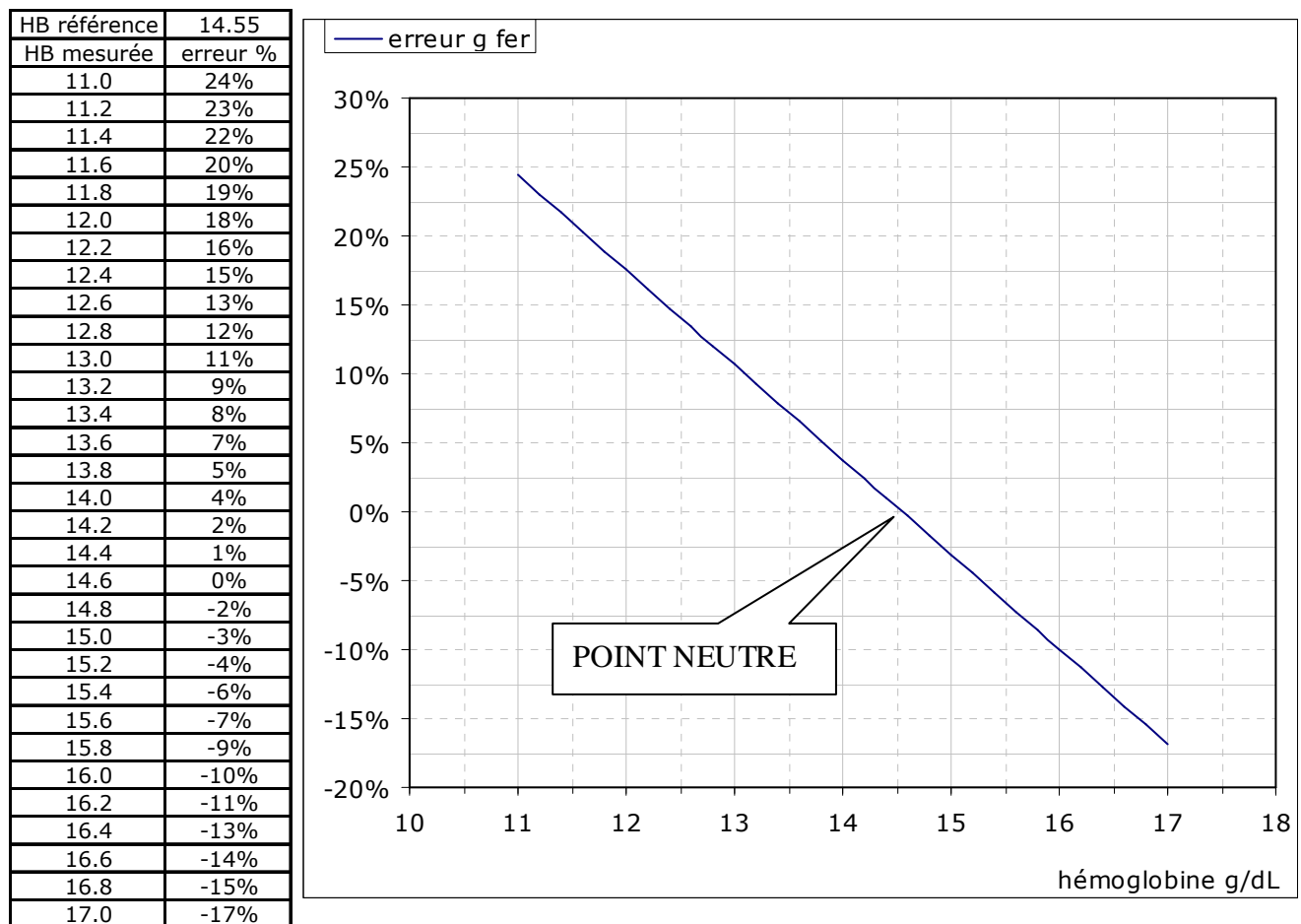
Le troisième réside dans l'anémie artificielle très fréquemment créée par les saignées intensives [20]. La quantité de fer retirée est donc moindre que ne le laisse entendre le coefficient "2" de la formule. Dans notre expérience, la surestimation est de l'ordre de 10% mais très variable (Figure 9).

Le quatrième est également lié à l'anémie créée, qui implique que le stock tournant au niveau de la moelle osseuse est également vidé lors des soustractions de sang. Il sera reconstitué lors de l'allègement du traitement. Cet effet entraîne aussi une exagération du niveau de la surcharge en fer, qu'on peut estimer par la différence de quantité d'hémoglobine contenue dans le sang entre le début et la fin du traitement. Cette correction suppose de connaître la volémie de l'individu, qui n'est jamais mesurée ni corrigée en fonction de l'embonpoint malgré l'existence de formules de prédiction (voir par exemple l'usage par Barry [75]). Il conviendrait également de relier la valeur du contenu sanguin en hémoglobine au volant de fer mobile de la moelle osseuse et de la rate.

Le cinquième facteur de correction est lié à la durée du traitement. Une partie du fer soustrait est du fer alimentaire absorbé pendant le traitement et non présent au moment du diagnostic, d'autant plus que le traitement dure longtemps, parfois plus d'une année pour les surcharges importantes et selon la tolérance du patient. Se pose alors une question complémentaire : le traitement a pour objectif de retirer le fer surabsorbé du fait de la mutation, mais dans la pratique on enlève aussi une partie inconnue du fer normalement absorbé car la carence artificielle créée par le traitement provoque une surabsorption physiologique. Quelle est alors la quantité "réellement" surabsorbée par jour pour chaque individu car cette part semble éminemment variable (voir l'article sur l'index de réabsorption du fer IRI dans la partie expérimentale de la thèse [76]) ? La surestimation est en moyenne de l'ordre de 350 ml de sang par trimestre d'après notre expérience.

Figure 9: Erreur d'estimation de l'AIR sans ajustement sur l'hémoglobinémie.

La formule standardisée à 0.5g/L tient compte d'une hémoglobine à 14.55 g/L. En fonction de l'hémoglobine moyenne ou lors d'un prélèvement, ce tableau donne l'erreur commise sur l'estimation de l'AIR. Une hémoglobinémie faible entraîne une surestimation du fer soustrait et inversement. Lors du traitement de désaturation on est fréquemment en situation d'anémie mais pas lors du traitement d'entretien. Il faudrait également en tenir compte lorsque qu'on saigne une femme. HB : hémoglobinémie en g/L.



Une formule de calcul plus complète a été proposée par Guillygomarc'h sur la base d'une teneur en fer de l'hémoglobine de 0.0034 g/g [77] :

$$\text{AIR (g)} = [\text{volume total soustrait (L)} * \text{hémoglobine début (g/L)} * 0.0034] - [\text{durée traitement (j)} * 0.002 + \text{delta hémoglobine} * 0.0034]$$

Elle peut être encore améliorée en remplaçant le premier terme par la somme des produits volume*Hb à chaque saignée et le second terme par la valeur mesurée de l'absorption au lieu de 0.002 qui est une sous estimation de la quantité de fer réabsorbé pendant le traitement. Walters proposait 0.003 en 1973 [49], mais la publication d'origine de Haskins en 1952 indiquait que c'était un maximum chez des sujets masculins en bonne santé et sans hémochromatose [78]. La formule utilisée par Haskins sur la base de 1.1 mg de fer par mL d'hématie, était similaire à la précédente :

$$\text{AIR (mg)} = [\text{somme} [\text{volume soustrait (L)} * \text{hématocrite} * 0.85] * 1.1] - [\text{durée traitement (j)} * 0.003 + \text{delta volémie} * \text{delta hématocrite} * 0.85 * 1.1]$$

Le coefficient journalier d'absorption permet de faire la différence entre le fer mobilisable mesuré par la saignée et le stock de fer au début des saignées. Le coefficient 0.85 vient de la correction sur la mesure de l'hématocrite par centrifugation au lieu d'une mesure directe du volume globulaire. Dans cette formule, il est estimé que les hématies sont normales et saturées en hémoglobine avec une concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine constante.

Une formule simplifiée est utilisée par l'équipe de Powell et Wood "AIR = **volume (L) / 1.8**" [72]. Elle tient compte de la surestimation de la concentration en hémoglobine pendant la désaturation du fait de l'anémie induite. Cette correction de 10% est proche de celle que nous avons retrouvée en tenant compte de l'hémoglobinémie à chaque saignée soit 8.8% (écart type 8.3%, étendue -9.9% à 27.7%) chez 177 patients de l'échantillon ayant servi à étudier l'IRI.

Si cette estimation doit servir à caractériser le phénotype de l'individu par sa capacité à se "surcharger en fer" et pas seulement le risque encouru au moment du diagnostic du fait de son niveau d'accumulation en fer, il faut l'augmenter des pertes en fer "accidentelles" notables qui ont pu se produire : grossesses, don du sang, accident etc., ou des surcharges liées à des transfusions importantes (souvent avec un fer comparativement peu mobilisable). Il convient alors de tenir compte de la durée totale de l'accumulation et de corriger la valeur comme suggéré par Adams [79]. Le statut de la période de menstruation chez la femme est ambigu, soit les pertes sont estimées et ajoutées dans la correction de l'AIR, soit la période de menstruation est comptée à part dans l'âge mais il reste à fixer un ratio "d'efficacité" du temps passé dans chaque stade.

A.3.2.2.2 Calcul des grammes de fer soustraits par chélation

Il est également possible de déterminer la charge en fer par chélation répétée. Le résultat est comparable à celui du gramme de fer soustrait bien que la chélation ne mobilise pas les mêmes stocks [74, 75, 80, 81]. Toutefois, l'application de ce traitement en routine ne permet pas de quantifier le fer soustrait car cela nécessite de doser le fer urinaire, voire biliaire, sur plusieurs jours à chaque administration. Fielding trouve en 1965 que la chélation vise 2 stocks de fer différents avec une cinétique propre, un lié à la ferritine et un lié au recyclage du fer héminique qu'il ne sait identifier [74]. Walter pense que la chélation est capable d'extraire le fer contenu dans les cellules intestinales, ce qui biaiserait vers le haut les résultats obtenus par cette méthode. Beamish évoque la possibilité de soustraire du fer du système réticulo-endothélial par chélation [5].

La totalité du fer en surcharge n'est pas mobilisable quelque soit le moyen, en particulier dans les organes non habituellement impliqués dans le cycle du fer [81, 82], mais la soustraction entraîne une carence diminuant le volant physiologique normal de la personne traitée. Il est donc difficile de calculer précisément la surcharge en fer à partir de l'AIR comme nous l'avons vu précédemment. Par expérience, il est probable que l'AIR précisément calculé doit être un assez bon prédicteur de l'excès réel dans le cas de l'hémochromatose HFE.

La non-disponibilité de ces mesures au moment du diagnostic ainsi que leur complexité ont amené à estimer la surcharge à partir des autres éléments du bilan martial.

A.3.2.2.3 Equivalence entre fer soustrait et charge en fer organique

Olynik décrit en 1994 la relation entre l'AIR et la concentration martiale du foie chez 54 hémochromatosiques définis phénotypiquement. La particularité de son travail est qu'il n'y a que 4 cirrhotiques dont le seul buveur excessif d'alcool de son échantillon [83]. Il trouve une relation quasi-linéaire (Figure 10) ne nécessitant pas la sophistication du modèle de Mandelli [84], ce qu'il explique par un échantillonnage dans une population ayant peu de cofacteurs de surcharge en fer. La corrélation avec l'HII n'est pas franchement meilleure.

Ses chiffres sont comparables à ceux de l'étude de Summers avec un rapport de la surcharge au nombre de gramme de fer soustraits proche de celui des femmes de l'étude d'Olynik (27 patients, $R^2 = 0.61$, méthode de calcul non indiquée) [48]. Un alcoolique avec une forte stéatose présentait une très faible charge biochimique de la biopsie par rapport au fer soustrait. Moirand trouve des corrélations entre l'AIR et la CHF du même ordre de grandeur chez des patients français et canadiens en 1997, plus élevés chez l'homme que la femme (0.69 et 0.55) [60]. Ses chiffres soulignent un écart plus important en cas de cirrhose chez les femmes avec des AIR de 14.7 et 7 g selon le sexe pour des CHF de 384 et 426 $\mu\text{mol/g}$, respectivement homme et femme.

En 2003, Phatak compare l'AIR obtenu après traitement de 79 homozygotes C282Y, âgés de 47 ans, avec le fer hépatique mesuré lors de la biopsie initiale [85]. Il utilise l'HII^{viii} plutôt que la CHC car il est considéré comme un critère diagnostique plus spécifique de l'hémochromatose génétique. 80% de ses patients ont un HII $> 1.9 \text{ mol/g/an}$ ce qui est peu pour des patients où la désaturation était indiquée. Globalement, ses patients sont peu surchargés (médiane vers 6.3, minimum 2 g chez l'homme et 0.7 g chez la femme.). La corrélation est de 0.745, valable chez les hommes et chez les femmes. Il décrit un index de mobilisation MII^{ix} en divisant l'AIR par l'âge au début des saignées. Il est donc parfaitement équivalent de comparer le MII à la CHF ou l'AIR à l'HII. Il trouve une concordance relative (62/79) entre 3.5 g de fer soustrait et 80 mol/g de fer dans le foie, comme valeurs limites supérieures de la normale. Sans savoir sur combien de temps le fer a été soustrait, l'AIR est difficile à interpréter.

A.3.2.2.4 Equivalence entre biochimie et charge en fer organique

MacDonnell estime qu'on commet une sous-estimation en utilisant l'équivalence entre 1 $\mu\text{g/L}$ de ferritine sérique au moment du diagnostic et une charge en fer mobilisable de 7.5 mg chez l'homozygote [86]. Mais elle ne décrit pas la formule calculée pour l'AIR et il est possible que son observation soit liée à la surestimation due à la formule classique. Walter [49] porte à 8 mg de fer stocké cette correspondance pour 1 $\mu\text{g/L}$ de ferritine chez l'individu sain, mais il n'indique pas si cette relation fonctionne pour des valeurs élevées de ferritine ni si la quantité de fer mobilisable par saignée chez l'homozygote représente la même proportion du fer stocké que chez la personne non mutée. En 1975 [19], en mesurant le stock de fer mobilisable par chélation, il indiquait une corrélation de 0.53 avec la ferritine chez des malades atteints d'hémochromatose dont environ la moitié découverts par dépistage familial ou désaturés (ferritine de 58 à 3 372 $\mu\text{g/L}$, fer mobilisable de 0.26 à 3.66 mg/kg). On ignore la linéarité de la relation mais l'équation qu'il utilise par la suite laisse penser à une relation log-log. Cook augmente encore la pente du rapport en préconisant des valeurs comprises entre 8 et 10 mg/ng dans son article de 1986 [87] mais souligne que cette relation n'est pas valide pour les hauts niveaux de ferritine, qui relèvent sans doute d'un autre mécanisme que celui du stockage du fer. Ceci correspond aux valeurs trouvées par Olynik 10 ans plus tard avec une correspondance de 1 $\mu\text{g/L}$ de ferritine et 10.7 mg de fer soustrait. La relation avec la ferritine est moins précise que pour la CHC ($R = 0.35$, voir sa figure 3 [83]). Il faut noter la présence de quelques points irréguliers avec une ferritine forte dont on ne sait pas le lien avec un état cirrhotique éventuel. Shepherd estime en 2010 qu'il vaut mieux trouver d'autres méthodes que la ferritine pour quantifier la surcharge hépatique, au moins pour les polytransfusés [88] et propose de rester sur des méthodes d'imagerie peu invasives.

A l'inverse, Powell ne trouve que 3.3 mg de fer mobilisable pour 1 $\mu\text{g/L}$ de ferritine sérique [89]. Il utilise la formule complète pour le calcul de l'AIR, corrigeant pour la teneur en hémoglobine du sang, pour la baisse du stock de la moelle osseuse et pour la réabsorption au cours du traitement, ce qui est important vu la durée du traitement nécessaire pour enlever plus de 15 g de fer (Figure 11). Il a une meilleure corrélation que Walters qui utilise nominativement la même formule ($R = 0.75$). Ses patients sont découverts lors de dépistage familiaux ou lors d'examens de routine. Ils sont donc moins chargés que des probants et peut être avec un fer moins disponible au niveau des organes, ce qui expliquerait leur faible atteinte clinique. Cette différence de valeur d'AIR montre l'importance de la formule de calcul utilisée.

Lynch propose 8-10 mg de fer chélatable pour 1 ng de ferritine mais indique qu'il vaut mieux relier la concentration en ferritine à une charge en fer de l'individu par kg de poids avec la relation 1 $\mu\text{g/L}$ pour 120 $\mu\text{g/kg}$ de fer [8], soit 9 mg pour un individu de 75 kg. L'équivalence en fer chélatable et fer soustrait est donnée³ comme étant de 5 g chélatés pour 22 saignées [90] par Jacobs en 2009 pour classer le niveau de surcharge des probants [91].

³ L'équivalence chélation et phlébotomie n'est pas référencée. Le facteur de conversion pour la phlébotomie est celui de l'EASL en 2000 (225 mg par saignée sans détails), un calcul moyen indique 450 mL environ. Le g de fer indiqué ne prend pas en compte les formules complètes tenant compte de la durée, de l'hémoglobinémie et d'autres exportations.

A.3.2.3 Atteintes cliniques ou organiques

Les signes cliniques correspondent à l'atteinte des organes dans lesquels le fer en excès se dépose et ne recircule plus que lentement et donc s'accumule. Il n'y a pas de lien quantifié entre le degré d'atteinte d'un organe et la quantité de fer circulant à un moment donné. Cela se comprend aisément car l'accumulation se fait sur des durées longues souvent supérieures à 40 ans au moment du diagnostic alors que les causes de variation du fer circulant sous ses différentes formes sont nombreuses et souvent d'évolution rapide en plus la simple variation nyctémérale de 10 à 60% (inflammation, hémorragie par exemple).

La fatigue générale est plus souvent ressentie par les jeunes patients mais il peut s'agir d'un biais induit par la présence d'un signe inattendu de forte informativité (rapport de vraisemblance) plus que d'une prévalence plus élevée [92].

Figure 10: Relation entre AIR et CHF chez l'hémochromatose.

D'après la figure 2 de Olynik [83]. Les grammes de fer sont calculés par la formule simple non corrigée et sont donc surestimés, d'autant plus pour les fortes valeurs qui ont nécessité un traitement long sans correction de réabsorption. Le facteur de conversion pour la CHF (HIC) est de $55.8 \mu\text{g}/\mu\text{mol}$. La relation utilisée est du type $\log(\text{CHF}) = a + b \cdot \text{AIR}^c / (d + \text{AIR}^c)$, en théorie une sigmoïde et en pratique quasi-linéaire, aussi les auteurs ont réduit la présentation graphique à une simple relation linéaire. Ceci ne tient pas la route chez les femmes et amène à une sous-estimation générale des faibles valeurs de CHF. Noter la grande dispersion des données $R^2 = 0.62$.

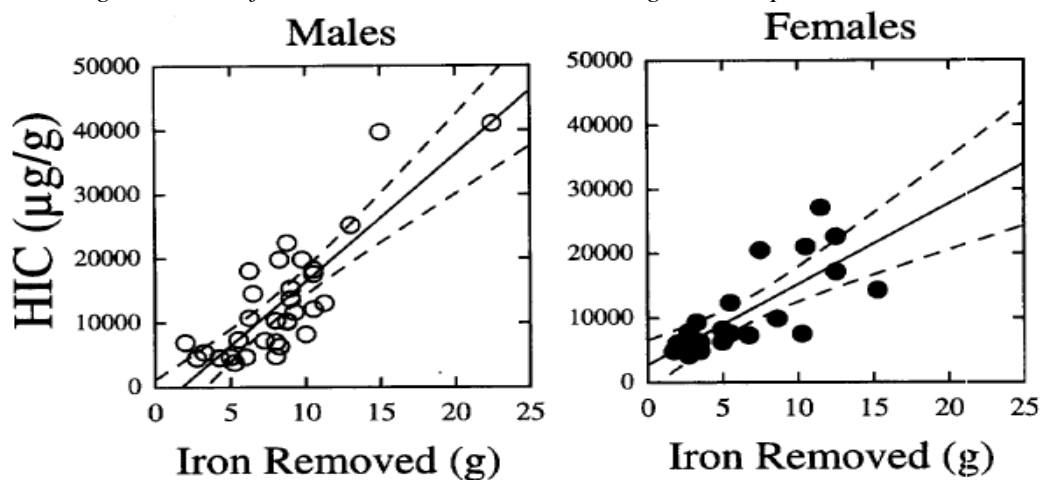


FIG. 2. Relationship between HIC and iron removed by phlebotomy in male and female HH patients. Left panel, males; right panel, females. Symbols represent individual data points, and the solid line in each panel is the least squares linear regression (dashed lines are 95% confidence lines). The regression equations are given in the text.

Figure 11: Relation entre l'AIR et la ferritinémie chez les homozygotes C282Y.

D'après la figure 2 de Powell [89]. L'AIR est calculé selon la formule simplifiée, échelles linéaires. Tous les patients sont génotypés. Mobilizable iron= AIR, calculé par la formule complète. On note la présence de valeurs importantes pour la ferritine et l'AIR et le peu de points franchement aberrants. La consommation d'alcool est peu élevée chez ses patients et le diagnostic semble avoir été fait de façon assez précoce (âge moyen < 44ans). Les hommes et les femmes ne sont pas distingués.

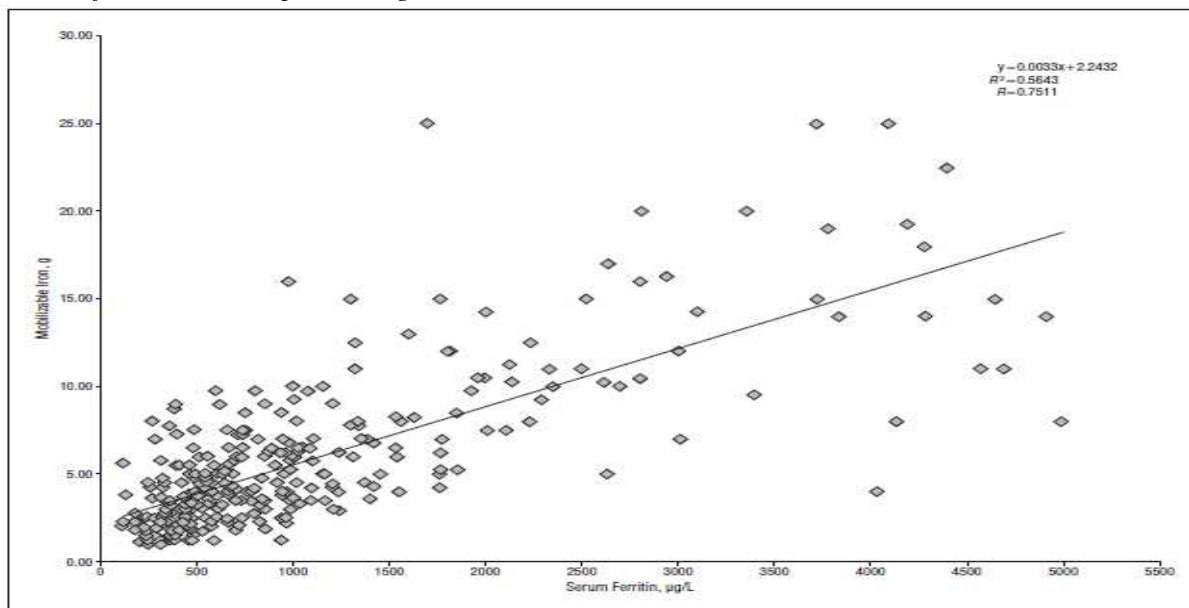


Figure 2. The relationship between serum ferritin level and mobilizable iron in 328 subjects who underwent phlebotomy.

A.3.2.3.1 Foie

Le foie est l'organe principal de stockage du fer mobilisable, à la fois du fait de son secteur macrophagique et des hépatocytes. Les lésions créées par l'accumulation du fer sont des fibroses évoluant en cirrhose avec une cancérisation éventuelle. On n'a pas d'informations fiables sur le fait qu'il y ait des interactions avec les diverses causes de cirrhoses (virale ou toxicologique) autres qu'une addition des effets. Cette question est difficile à résoudre car ces causes entraînent souvent par elles-mêmes une surcharge en fer acquise et il devient difficile de faire la part entre l'effet génétique et l'effet acquis au moment où le diagnostic de cirrhose est posé, même si le rôle pro-oxydatif du fer intracellulaire a été impliqué dans des mécanismes biochimiques provoquant la fibrose [93]. Le rôle précis de la surcharge en fer dans la genèse de la fibrose reste contesté [94]. C'est une voie potentielle de recherche clinique lors d'un suivi de cohorte issue d'un dépistage chez des personnes jeunes.

Des cirrhoses peuvent être présentes en fréquence non négligeable chez des patients homozygotes C282Y sans élévation des transaminases : 6% observés par Beaton parmi 51 patients de 51 ans (16-89 ans) avec une ferritinémie moyenne à 637 µg/L, dont 12% avait une fibrose au stade F3 [95].

Les Milanais ont présenté une étude de leur cohorte de 212 malades observés de 1971 à 1990 avant la mise en place des tests génétiques [96], dont une forte proportion de cirrhotiques (68%), classés par gravité selon classification de Child-Pugh [97] (24% CHILD B ou C) qu'ils ont comparés aux autres malades du foie qu'ils rencontraient dans leur clinique jusqu'en 1996 [98]. Le taux d'apparition des cancers hépatocellulaires chez les cirrhotiques est de 1.75% et 1.79% lors des deux premières périodes de 3 ans post-diagnostic mais double à 3.48% dans la période suivante. Ce taux d'incidence de cancérisation est associé dans leur échantillon à une forte prévalence de l'hépatite virale C parmi les cancers hépatocellulaires (40%). Ces cancers sont la première cause de décès (45%) et cette proportion est comparable entre les forts buveurs d'alcool et les autres (33% contre 50%, non significatif). Ce taux d'incidence de cancer chez les cirrhotiques est comparable à celui observé en Italie à la même époque pour d'autres causes de cirrhoses, indiquant que l'hémochromatose n'est pas le moteur essentiel de la cancérisation dans leur contexte. En comparant 230 patients dont 134 cirrhotiques à d'autres patients atteints de maladie chronique du foie sans surcharge en fer, ils observent un rapport de risque de 1.9 (IC^x= 1.1 à 3.1, modèle de Cox) en défaveur des patients à phénotype HFE (62% sont des homozygotes C282Y) après ajustement sur les antécédents familiaux et les consommations d'alcool et de tabac, lors d'un suivi moyen de 6½ années (Figure 12).

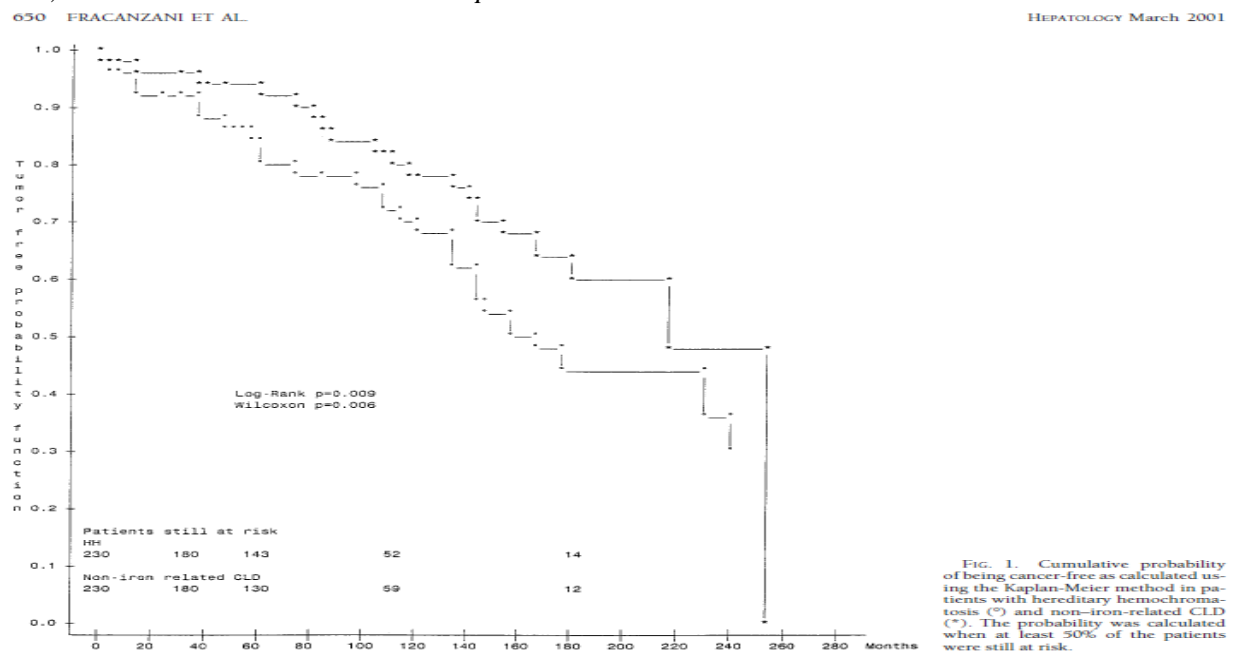
Elmberg étudie en 1999 une cohorte de 1847 patients suédois atteints d'hémochromatose génétique connue entre 1964 et 1999 [99] qu'elle compare à leurs apparentés à partir du registre national. Elle trouve un risque d'incidence standardisé de cancer du foie de 21 (IC= 16-27, 4.3 fois plus élevé chez les hommes). Le taux d'incidence est de

6% après 10 ans de suivi chez les hommes et 1.5% chez les femmes. Les homozygotes C282Y représentent 89% des hémochromatosiques. Vu le sexe ratio déséquilibré (127/58), il est probable que le registre sous-estime le nombre d'hémochromatosiques, surtout des femmes et des personnes en bonne santé et donc surestime le taux d'incidence et la gravité de la surcharge. Par contre, le registre des hospitalisations n'avait pas une étendue géographique nationale avant 1987, à la différence du registre des décès, cela peut donc amener à sous-estimer l'incidence relative (61% des patients sont découverts dans la dernière décennie).

La surcharge en fer semble augmenter le risque de cancérisation particulièrement par rapport aux cirrhoses alcooliques [100, 101]. Il s'agit de carcinomes hépatocellulaires ou beaucoup plus rarement de cholangiocarcinomes [102]. Kowdley trouve que l'homozygotie C282Y multiplie le risque de greffe du foie par 1.7 relativement aux autres génotypes C282Y et H63D qui ont peu d'influence [62].

Figure 12: Délai d'apparition d'un hépatocarcinome selon la présence d'une surcharge en fer chez des malades chroniques du foie.

D'après la figure 1 de Fracanzani [98] chez 230 patients atteints d'une surcharge en fer phénotypiquement HFE comparés à 230 témoins atteints d'une maladie chronique du foie (96% hépatites virales et/ou alcoolisme dans un rapport 2/1). L'écart est de 2 ans et s'installe rapidement en moins de 4 ans.



A.3.2.3.2 Myocarde

Le myocarde est un organe que l'on sait être lésé lors des formes évoluées. Historiquement cela avait une grande importance pour le devenir des malades avant que les saignées soient mises en place [103]. La fréquence est toutefois faible, quelques pourcents (voir le chapitre A.3.3.1.2 sur la pénétrance). Le mécanisme incriminé est habituellement la grande demande en oxygène du muscle qui crée un contexte favorable à des réactions d'oxydation médiées par le fer intracellulaire et des nécroses consécutives. Ce phénomène semble surtout décrit dans le cadre de lésions vasculaires alors que les surmortalités décrites semblent plus d'origine myocardiques. Le premier signe semble être des arythmies supraventriculaires, modifiées lors du traitement [104-107]. La question du mécanisme spécifique au cœur est donc encore ouverte, la mortalité spécifique chez l'homozygote C282Y semblant mineure, surtout comparée aux formes liées à l'hémojuvénine où cette atteinte semble quasi-systématique [73, 108]. La charge en fer du cœur semble peu corrélée à celle du foie et nécessiterait une évaluation indépendante [109]. Pour Carpenter mesurant la charge en fer par IRM chez des patients hémochromatosiques atteints de cardiopathie, seuls 19% ont une surcharge cardiaque pour une charge hépatique de 3.7 à 18.3 g/kg (écart interquartile, ferritine >1300 µg/L⁴) [105]. Il confirme qu'il n'y pas vraiment de corrélation entre le fer cardiaque, la présence de troubles du ventricule gauche et le fer hépatique. La ferritine est modérément corrélée (0.29 après correction sur l'âge sans qu'on puisse savoir s'il s'agit d'une contribution de l'atteinte myocardique à la ferritine circulante ou l'inverse. En 1984, donc avant les tests génétiques, Dabestani pense que l'atteinte est surtout musculaire à partir d'examens paracliniques [107], mais Olson signale en 1987 à partir de pièces nécropsiques que le fer s'accumule dans les cellules musculaires et conductrices et que la surcharge est hétérogène de localisation variable selon les individus

⁴ L'article parle de nanogrammes par litre mais la vraisemblance et les tableaux de l'article montrent qu'il s'agit de microgrammes.

[110]. La teneur des prélèvements va de 0.4 à 7.5 g/kg de fer (10/14 ont une teneur <1 g en moyenne) alors que les témoins ont 0.4 g/kg en moyenne (<0.8 g/kg). L'observation d'une surcharge ferrique plus faible dans le coeur que dans le foie est en faveur de l'accumulation privilégiée du fer dans le foie.

A.3.2.3.3 Pancréas

Le pancréas est également atteint entraînant finalement un diabète de type insulino dépendant par destruction des îlots de Langerhans [111]. Cela a généré la création de l'aphorisme du "diabète bronzé" comme caractéristique historique de l'hémochromatose en lien avec la mélanodermie. Les perturbations du métabolisme des glucides apparaissent progressivement, passant par une intolérance au glucose et une hyperglycémie à jeun [72]. Toutefois, la maladie métabolique qui se traduit également par des perturbations du métabolisme des glucides est une cause de surcharge en fer acquise. Sa fréquence importante et en augmentation dans la population aggrave la surcharge primaire en fer de l'hémochromatose HFE et donne proportionnellement un risque plus élevé de perturbation grave de la glycémie. Il faut donc faire la part des perturbations diabétiques plutôt de type 2 liées à l'évolution de la maladie métabolique et l'atteinte pancréatique directe liée à la surcharge en fer primaire, voir MacClain par exemple [111].

Une étude australienne datant d'avant les identifications génotypiques indique que la réponse insulinaire est moindre mais rapide chez l'hémochromatosique héréditaire, forte mais tardive en cas de cirrhose non hémochromatosique et faible et tardive dans le diabète isolé [112]. Bien entendu l'absence de test génétique empêche d'interpréter strictement les résultats numériques mais les tendances sont intéressantes. MacClain pense en 2006 que les 2 mécanismes coexistent : une production altérée d'insuline au niveau pancréatique et une relative insensibilité du foie à l'insuline mais que le second est sans doute minoritaire [111]. On peut remarquer que son étude sur 30 sujets inclut 4 hétérozygotes composites C282Y/H63D. Il indique que les diabétiques (34 à 36) ont une hyperferritinémie modérée pour des hémochromatosiques en phase clinique (moyenne = 1814 µg/L). Il se sert des 505 cas enregistrés de 1975 à 2000 par la clinique d'hématologie de l'université d'Utah à titre de témoins, 83 de ces sujets avaient moins de 40 ans (16%).

Buysschaert trouve que la ferritine (1975 µg/L) est plus élevée de 230 µg lorsque le patient est diabétique ou intolérant au glucose [113]. Les nombres sont du même ordre de grandeur bien que les 2 populations soient séparées par l'Atlantique, les dates de recrutement étant probablement comparables. Cette moyenne est liée à l'effet de l'interaction positive du diabète avec la cirrhose : la ferritine est en moyenne supérieure à 2600 µg/L chez le cirrhotique et de l'ordre de 1300 chez le non cirrhotique, le fait d'avoir un diabète en plus semblant plutôt légèrement diminuer le taux de ferritine au diagnostic d'une centaine de µg (diagnostic relativement plus précoce ou effet direct, les données ne permettent pas de le préciser).

Les études historiques soulignent que la mise en place du traitement par l'insuline a nettement amélioré la survie des hémochromatosiques sachant qu'à l'époque concernée, antérieure aux tests génétiques, un certain nombre de ces malades devaient souffrir d'une surcharge acquise, les désordres de consommation alcoolique étaient souvent associés aux désordres alimentaires ou tabagiques, particulièrement dans la population masculine [114, 115]. La relation entre diabète et hémochromatose HFE reste encore à éclaircir pour Adams en 2012 [116].

A.3.2.3.4 Articulations

Les articulations spécifiquement atteintes semblent être les articulations distales [49, 117-119] mais ce ne sont pas les seules. Carlsson décrit précisément les 7 cas suédois dont il a opéré les chevilles de 2001 à 2008 dont un hétérozygote composite C282Y/H63D [120]. 3 d'entre eux avaient une atteinte métacarpo-phalangienne et 3 une atteinte d'un autre segment. L'échantillon est potentiellement biaisé par la sélection des patients sur la base de l'atteinte de la cheville nécessitant une prothèse. Richette estime lors d'une étude cas-témoin sur 306 malades que les atteintes les plus spécifiques même si ce ne sont pas les plus fréquentes sont celles de la hanche et du genou, avec un lien à la fréquence de ferritine > 1000 µg/L [121]. L'atteinte articulaire peut être isolée malgré une ferritine supérieure à 2000 µg/L [122]. En 2010, Sahinbegovic décrit 199 patients parmi 350 candidats présentant une hyperferritinémie [119, 123]. La majeure partie d'entre eux sont atteints d'une mutation de type HFE dont 88.4% d'homozygotes C282Y avec un profil clinique phénotype assez avancé : 18% de fibrose, 14% de diabétiques, 11% atteints de cardiomyopathie). 32 d'entre eux ont nécessité une prothèse de hanche à 49 ans en moyenne (16%), ce qui représente un âge médian plus jeune de 20 ans que les témoins. Wang analyse les cas de remplacement de la hanche ou du genou de 2001 à 2009 dans l'étude "Melbourne Collaborative Cohort Study" [124]. Parmi les 27848 patients suivis, 184 sont des homozygotes C282Y. Historiquement, 32% des patients inclus en 1994 avaient déjà été perdus de vue ou exclus 10 ans après l'inclusion et 198 des personnes encore suivies avaient déjà une prothèse de hanche avant le début de la période analysée. Le rapport des risques de remplacement de hanche est de 1.94 après ajustement sur l'âge, le sexe et l'IMC avec un degré de significativité de 0.04. La prévalence des atteintes ostéoarticulaires est bien évidemment sous-estimée du fait du profil clinique unique choisi, mais cela indique bien

la présence d'un risque avec une légère tendance selon la hiérarchie génétique de la surcharge en fer : C282Y/C282Y C282Y/H63D C282Y/0 0/0. L'atteinte du genou ne semble pas spécifique.

En 2001, von Kempis estimait dans sa synthèse [125] qu'on avait pas pu relier le degré de surcharge en fer à la présence d'arthropathie, malheureusement fréquente dans la population de même âge non mutée. Au moment du diagnostic, l'atteinte des articulations ne semble pas liée au niveau de ferritine lorsque qu'un âge moyen de 65 ans est atteint [126]. Malheureusement cet échantillon est également fortement biaisé car obtenu dans une cohorte de volontaires pour une autre étude, après 12 ans de suivi durant lesquels 10% des homozygotes initialement présents sont décédés. Tous les cas de Carlsson avaient une ferritine > 1400 µg/L au moment du diagnostic⁵. Les cas de Sahinbegovic sont également fortement chargés en fer (2080 µg/L).

Valenti estime dans une analyse multivariée portant sur 88 cas d'hémochromatose phénotypique que l'OR associé à une ferritinémie > 1000 µg/L est de 4.18, soit 1.55 fois plus que l'OR attaché à une surcharge HFE (dans laquelle il inclut les hétérozygotes composites C282Y/H63D). La gravité est d'autant plus forte que la ferritinémie est élevée [117].

Elmberg indique en 2012 [127] que l'existence d'arthropathies dues à l'hémochromatose est encore débattue en se référant à l'étude de Beutler 10 ans auparavant [128]. Ceci peut sembler une précaution artistique et en tout cas non étayée car l'effet est sûr, ce qui est moins bien connu c'est le mécanisme, l'évolution et l'extension de ces pathologies fréquentes aux âges où l'hémochromatose C282Y se manifeste [120]. Elle trouve un rapport de risque de 2.38 pour les arthrites non infectieuses et une prévalence au diagnostic de 11% à un âge non précisé mais de l'ordre de 57 ans. Le risque associé de prothèse articulaire est également élevé, plus pour la cheville (10.5) que pour la hanche (2.84). Le risque est particulièrement élevé chez les "jeunes" de moins de 54 ans (6.3). Toutes les formes d'atteinte articulaire ou de chirurgie sont largement significativement associées à l'hémochromatose (1.6 à 10.5, en général risque entre 2 et 3), même celles peu probables (goutte, arthrite rhumatoïde). Son recrutement est essentiellement clinique (pas d'information sur l'inclusion suite à des dépistages familiaux) et il manque au moins 25% de la population des homozygotes dans sa cohorte "exhaustive" (sexe ratio déséquilibré chez les homozygotes) et probablement des patients pauci-symptomatiques. Ses estimations sont donc largement surévaluées et biaisées de par ce recrutement. Ses études épidémiologiques sont toutes fondées sur ce registre de santé suédois et doivent donc être prises avec prudence, d'autant plus que seul le codage du résumé de dossier est pris en compte sans qu'un quelconque résultat génétique ne soit enregistré et exploité.

Dans sa revue d'introduction, elle souligne que d'après la bibliographie la teneur en fer de la synovie est élevée même chez l'hétérozygote, ce qui n'est pas étonnant car on sait qu'il en est de même pour la teneur sanguine mais que le résultat clinique n'est pas constant.

L'ostéoporose citée dans les études initiales semble ne plus faire de soucis sans qu'on sache s'il s'agit d'un effet d'une prise en charge plus précoce de l'hémochromatose et/ou d'une prévention plus efficace de l'ostéoporose en général dans la population âgée [125]. Une étude récente a associé un niveau élevé de ferritine à une baisse de la densité osseuse chez les Coréens. Toutefois, il n'y a pas d'argument pour un risque spécifique lié au mécanisme de l'hémochromatose HFE [129].

Il a été observé un lien entre le niveau d'hormone parathyroïdienne 44-68 [130] ou l'ostéolyse [131] et le niveau de ferritine sérique indépendamment de l'âge mais la nature de cette relation en fonction de la surcharge hépatique et de la gravité ou l'étendue des lésions n'est pas décrite.

A.3.2.3.5 Les gonades et les autres glandes endocrines.

Outre les liens précédemment décrits avec l'hormone parathyroïdienne et le diabète, il est constamment noté un hypogonadisme dont le détail du mécanisme n'est pas explicité. Il est encore décrit lors de présentation de cas clinique avancés [132].

Uitz en 2012 détecte une insuffisance hypophysaire chez 11 des 22 patients qu'il étudie au moment du diagnostic d'hémochromatose [133]. Il s'agit essentiellement d'hypoproduction d'hormone adénocorticotrophine. Il n'observe pas d'effet sur les hormones gonadotropes ou somatotrope. Ses conclusions sont fondées sur des arguments biochimiques après stimulation de l'hypophyse sans observation des lésions ni constitution d'un groupe témoin.

Lors d'un dépistage phénotypique dans une cohorte, il découvre 269 habitants homozygotes C282Y, Asberg s'interrogeant sur la pénétrance clinique de l'hémochromatose HFE [134], signale une hypothyroïdie fonctionnelle plus fréquente chez les femmes de moins de 50 ans. Les femmes ont une ferritinémie à 275 µg/L et les hommes à 480 µg/L. Comme d'habitude, l'effectif féminin ne représente que la moitié de celui des hommes. Le lien avec la

⁵ Le cas hétérozygote composite est une femme de 48 ans donneuse de sang avec une ferritine à 241 ng/mL et une saturation à 69% avec une atteinte de la hanche. Il est fortement possible que l'atteinte articulaire soit fortuite.

surcharge en fer qui est plus strictement liée à la ferritinémie dans le cadre de l'hémochromatose HFE que dans la population générale, n'est donc pas évident. L'hypothyroïdie ayant une forte composante géographique et alimentaire, il peut s'agir d'une association circonstancielle au sein de la population norvégienne. La prévalence est de 3% dans la population des contrôles.

A.3.2.3.6 La peau et les phanères

La peau peut prendre une couleur foncée avec des reflets de bronze [135]. Cette coloration faisait partie de la triade classique du diagnostic clinique avec le diabète et la cirrhose, décrite en 1865. L'appréciation de cette couleur dépend de la couleur de fond du tégument et souffre donc d'une spécificité et d'une sensibilité relative qui n'ont pas été appréciées de façon rigoureuse chez des patients correctement génotypés. Bien que 5 fois plus fréquente lors des atteintes cliniquement décelées, elle est associée à l'atteinte cardiaque, signant par là peut être des modalités d'accumulation particulières [71, 132].

A.3.2.3.7 Autres effets

A.3.2.3.7.1 La fatigue

La fatigue ou l'asthénie ont été décrites comme un des signes les plus fréquents. Bien qu'il existe des échelles de quantification, aucune description des particularités de l'asthénie chez l'hémochromatosique n'a été détaillée. Il faut dire que la prévalence des cirrhoses, diabètes voire insuffisance cardiaque associée à une arthropathie progressive rendent difficile l'objectivation de cette fatigue. Elle a pu être rattachée en partie à une fibromyalgie [136]. Le seul argument objectif est indirect : l'asthénie est l'amélioration la plus rapide à se manifester lors du traitement d'après les avis des patients [137, 138].

A.3.2.3.7.2 Les ongles

Aucune description récente n'est disponible. Le lecteur se rapportera aux revues générales déjà signalées.

A.3.2.3.7.3 L'encéphale

Plusieurs maladies sont décrites dans le cerveau comme étant liées à une action du fer, mais aucune n'est décrite spécifiquement chez l'homozygote.

A.3.2.3.7.4 Cancers extra-hépatiques

Les cancers du sein et du colon ont été évoqués parmi les risques associés à l'hémochromatose [139, 140]. Inversement, les risques de cancer oesophagien semblent diminués par une forte surcharge en fer [141].

Les études globales sur la survie n'ont jamais mis en évidence de lien entre l'hémochromatose et les cancers extra-hépatiques lorsque les ajustements nécessaires sont faits, toutefois leur puissance n'est pas considérable en raison de biais souvent importants (voir les références sur les causes de mortalités dans les chapitres C.2 et D.3).

A.3.3 Pénétrance

Elle traduit la faculté de la mutation à provoquer une perturbation de la physiologie du porteur, observable et si possible signifiante. Dans le cas particulier de l'hémochromatose dont beaucoup de signes sont liés à l'accumulation du fer, la pénétrance objective dépend de l'âge auquel le dépistage est fait. La forme HFE entraînant peu de létalité précoce, on considère habituellement que la population homozygote est stable jusqu'à un âge assez avancé lorsqu'on veut quantifier la prévalence de la mutation. Flaten pense que les signes cliniques apparaissent lorsque la quantité de fer total du corps atteint 15 g au lieu de 5 g normalement, ce qui représente un excès de 10 g à comparer à l'AIR [142]. Ce chiffre est à relativiser car on ne connaît pas la manière dont il a été estimé et il dépend forcément du poids de l'individu.

Dans une analyse récente de la cohorte HEIRS^{xi}, Gordeuk trouve que 76% des patients homozygotes de plus de 25 ans fréquentant un centre de transfusion sanguine ou un centre de soin, quelqu'en soit le motif, ne connaissaient pas leur état homozygote [46].

La pénétrance serait donc à mesurer par le suivi d'une cohorte génétiquement déterminée, prise à la naissance et suivie jusqu'à la mort de manière prospective ou historique. Dans la pratique, cette méthode n'est pas applicable, on utilise donc des cohortes reconstituées par des dépistages familiaux ou des enquêtes transversales qui chacun introduisent des biais de sélection variables en fonction du détail du protocole.

A.3.3.1 Globale

On ne dispose pas actuellement de critères génétiques permettant d'expliquer la variabilité de la pénétrance de la mutation C282Y à l'état homozygote [143]. Whitlock a fait en 2006 une revue des études de dépistage qui ont été publiées [144], 10 ans après la découverte de la mutation C292Y pour étudier les conditions d'un dépistage généralisé.

Toute étude de la pénétrance pose immédiatement le problème de la définition des seuils⁶. C'est particulièrement vrai pour la pénétrance biochimique [17].

A.3.3.1.1 Paramètres biochimiques du bilan martial

En routine depuis 40 ans, on s'adresse en général à la saturation de la transferrine qui est sensible aux variations de la sidérémie et à la ferritinémie soumise à de nombreuses influences amenant au niveau des limites habituelles. Les seuils définis dépendent du sexe et de l'âge. L'accès à l'IRM à un coût raisonnable pourrait relancer l'intérêt de la CHF.

Dans les années 50, la pénétrance biochimique est estimée à 50% parmi les descendants mâles de plus de 15 ans issus de malades cliniquement atteints [20]. L'estimation reste du même ordre de grandeur (60-80%) pour l'ensemble de la population des homozygotes pour Powell en 2006 [89].

A.3.3.1.1.1 Cohortes patients-apparentés

Ces études permettent de comparer des personnes vivant le plus souvent dans des milieux de vie comparable, avec des recours aux soins comparables, et ayant un patrimoine génétique plus homogène que la population générale. Elles permettent d'obtenir plus facilement un nombre important de sujets mutés que par un sondage aléatoire.

Dans leur étude mixte franco-canadienne qui contient 243 patients de la cohorte LOGIFER (60 % des sujets de l'étude), Adams et col. étudient 410 personnes classées comme atteintes d'hémochromatose héréditaire par dépistage (133) ou consultation pathologique (entre 1962 et 1995, avant l'introduction des tests génétiques) selon leur présentation clinique [71]. Cliniquement, 7% des patients avaient présenté la triade historique. L'âge moyen est de 48.8 ans et 277 sont des probants. La surcharge biochimique moyenne est moins élevée en l'absence de symptômes : ferritine = 708 contre 1910 µg/L, CHF = 205 contre 314 µmol/g, HII = 5.5 contre 7.1 µmol/an/g et AIR = 4.8 contre 9.4 g. La saturation de la transferrine est comparable. On ne connaît pas le pourcentage de patients non surchargés parmi les apparentés.

En 1987, Moirand compare 30 hommes et 65 femmes apparentés à des probants et ayant le même haplotype HLA [60]. Tous les hommes ont des anomalies du bilan martial alors que 6% des femmes n'ont pas d'anomalie et 4% ont juste une élévation du taux de saturation de la transferrine (1% chez l'homme).

Bulaj indique en 2000 une prévalence biochimique de 77% chez 214 apparentés aux 291 probants dont 63% présentaient des signes cliniques [145]. Elle est de 90% chez les hommes de plus de 40 ans mais il faut 50 ans aux femmes pour atteindre la même pénétrance (avec des seuils plus bas : 125 contre 325 µg/L pour la ferritine). Tous les apparentés n'ont pas été génotypés, le phénotype HLA compatible au probant génotypé ayant été considéré comme suffisant pour des patients anciens qui ne sont plus accessibles. L'âge des probants cliniquement atteints est de 51 ± 13 ans quel que soit le sexe. Celui des probants sans signes d'appel est de 37 ± 15 ans (hommes) et 45 ± 19 ans (femmes). Celui des apparentés est de 41 ± 17 ans (hommes) et 44 ± 19 ans (femmes). Le sexe ratio est déséquilibré dans le premier groupe mais à peine dans les 2 autres (2.8 contre 1.3). Les taux de saturation sont ici aussi comparables sauf pour les femmes apparentées qui ont une valeur plus basse d'une dizaine de point (69%). Le taux de ferritine médian chez les hommes cliniquement atteints est de 1300 µg/L contre 657 µg/L chez les femmes avec des signes d'appel et 170 µg/L chez les femmes apparentées. La CHF médiane est de 181 µmol/g chez les probants (cliniques et dépistés) et de 126 µmol/g chez les apparentés mais seules les biopsies récentes ont fait l'objet d'une évaluation quantitative de la CHF.

Olynick trouve qu'il faut soustraire 2 g de fer en plus chez l'homme que chez la femme pour rétablir un niveau de ferritine comparable à 46 ans en moyenne [83].

⁶ Le problème essentiel est la fixation de seuils relativement élevés pour garantir une certaine spécificité au détriment de la sensibilité et donc de la pénétrance. Cela peut se comprendre dans une optique pragmatique de dépistage en vue d'une prise en charge thérapeutique qui n'est strictement nécessaire que pour des niveaux élevés de surcharge, même si on attend un effet préventif du traitement. De nos jours, la décision thérapeutique n'est plus uniquement fondée sur le dépistage biochimique mais aussi sur l'existence d'une mutation délétère incontrôlable. La solution serait l'accès à une mesure standardisée, économique et abordable de la surabsorption du fer.

Au bilan, les résultats sont hétérogènes en liens avec les conditions de recrutement et de définition des maladies, différentes d'une étude à l'autre. Les patients cliniquement atteints ont un niveau de surcharge en fer plus élevé et les hommes sont plus atteints que les femmes à âge égal. Toutefois, il existe une forte hétérogénéité au sein de chaque population même pour le paramètre le plus précoce qui est la saturation de la transferrine sérique. Une différence essentielle avec la population générale semble l'âge de survenue des signes.

A.3.3.1.1.2 Enquêtes transversales

Edward étudie les donneurs de sang qui ont un bilan martial élevé parmi 11065 donneurs de la croix rouge américaine en 1988 [146]. Il trouve que si la proportion des hommes avec une saturation >61% n'est pas différente de celle des femmes (38% versus 35%) il y a en tout 2 fois plus d'hommes avec une saturation > 50%. Les apparentés de ceux dépassant 61% de saturation seront génotypés par la suite et 90% sont des homozygotes C282Y [145].

Asberg fait une enquête transversale parmi 65236 norvégiens de plus de 20 ans en 1997. Il trouve que 0.4% ont une mutation [64]. Toutefois ses modes de dépistages sont complexes car tous n'ont pas fait l'objet d'un génotypage d'emblée mais après de multiples étapes de sélection. Les tableaux et les nombres qu'il donne ne sont pas toujours clairs sur les populations concernées et la proportion de chaque génotype. Entre autres, son nombre de patients mutés est sous-estimé du fait que les patients homozygotes sans élévation de la transferrine n'ont pas été génotypés. Cela explique sans doute le déséquilibre 6/4 qu'il observe en faveur du sexe masculin dans la prévalence. En particulier il est visible dans sa table IV qu'il lui manque des jeunes filles : la prévalence des femmes ayant une perturbation du bilan martial est la moitié de celle des hommes malgré une définition légèrement différente (saturation > 50% au lieu de > 55%, ferritine > 110 µg/L et 200 µg/L). Il manque également dans son évaluation les patients déjà connus ou décédés d'hémochromatose donc plus fortement chargés et âgés (l'âge médian des femmes considérées comme atteintes et ayant eu une CHF mesurée est de 51 ans contre 64 pour celles sans biopsie, 46 et 57 ans chez l'homme). Ce biais est sans doute accentué par le fait que 30% des habitants n'ont pas répondu et qu'il est classique que ce soit préférentiellement des personnes âgées ou impotentes. L'âge moyen de la cohorte avant dépistage est de 49 ans. La transferrinémie est élevée chez 1.05% des hommes, conjointement à une ferritinémie élevée chez 0.7% de la population répondante. Chez les femmes, les chiffres correspondants sont 0.96% et 0.4%. L'âge médian est de l'ordre de 49/55 ans pour les hommes/femmes considérés comme hémochromatosiques (les moins de 20 ans n'ont pas été comptés). Sur cette base de sélection, il réalise une biopsie chez 106 des 283 patients identifiés comme atteints d'hémochromatose sur des critères essentiellement phénotypiques. Plus de 97 % d'entre eux ont une CHF > 30 µmol/g⁷, ce qui n'est pas un seuil sélectif en ce qui concerne une hémochromatose HFE et le risque d'une atteinte fonctionnelle. Par rapport à ce qu'on attend d'un sondage aléatoire ou d'un suivi de cohorte, il manque dans son échantillon des femmes jeunes faiblement surchargées et les patients déjà connus ou décédés d'hémochromatose donc plus fortement chargés et âgés. Ce biais est sans doute accentué par le fait que 30% des habitants n'ont pas répondu et qu'il est classique que ce soit préférentiellement des personnes âgées ou impotentes qui ne participent pas.

Buysschaert dispose des dossiers de 105 malades belges en 1997 [113]. Ils sont âgés de 50 ± 12 ans. On ne connaît pas la période d'inclusion qui est antérieure au typage génétique. La ferritinémie médiane est de 1803 µg/L (IQ^{xii} = 1050-3125). Le fer sérique est de 38 ± 8 mmol/L.

Dans son étude publiée en 2005 à propos d'une cohorte de 15 000 femmes âgées de 53 ± 9 ans, Greenwood met en évidence une ferritinémie augmentée chez les homozygotes C282Y ou hétérozygotes composites C282Y/H63D mais pas chez les hétérozygotes ou les femmes présentant une mutation H63D [42]. 39% des 31 homozygotes ont une ferritine anormalement élevée. Il faut noter qu'une proportion élevée de membres de la cohorte n'ont pas été génotypés. La cohorte était destinée à la comparaison de régimes alimentaires carnés et végétariens, il n'est pas précisé si les patientes déjà connues et/ou traitées ont été incluses dans la cohorte, ce qui sous estime la pénétrance,

⁷ En fait ses mesures sont calculées en µg/g d'azote du foie. Il utilise un facteur de conversion de 30/158 pour transformer ce résultat en µmol/g sec par calibration sur ses séries de pièces de référence et en considérant 30 µmol/g comme limite de la normale à partir d'une centaine d'autopsies. Niederau utilise un facteur de conversion entre le poids frais et le poids sec de 4 µg/g sec = 1 µg/g frais 147. Niederau C., Fischer R., Purschel A., Stremmel W., Haussinger D., Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. Gastroentero. 1996;110(4):1107-19.

particulièrement des formes graves. Dans la même étude, Cade estime que la présence de la mutation homozygote augmente le niveau de la ferritine de 141% à 151% après la prise en compte des effets de la ménopause, de la ration alimentaire, de la consommation d'alcool, de l'âge et de l'IMC chez des femmes non suivies pour hémochromatose [32].

En 2006, Powell explore l'efficacité du dépistage chez des personnes recrutées en dehors d'un contexte d'appel clinique, 401 apparentés et 271 lors d'examens de santé systématiques [89]. Le premier groupe est plus représentatif de la population homozygote mais il faut lui ajouter les résultats observés chez les probants des mêmes familles pour en faire un échantillon représentatif.

Le second groupe est biaisé du fait qu'il s'agit d'une population volontaire et homogène de par son mode de recrutement, éliminant certaines classes d'âge et les personnes déjà prises en charge pour diverses pathologies (Figure 13). Les hommes sont plus surchargés que les femmes malgré un âge moins avancé. C'est plus sensible sur les paramètres témoignant du stockage du fer (CHF et ferritine sérique) que sur la charge instantanée (saturation de la transferrine). La différence de 29 $\mu\text{mol/g}$ sur la CHF est due à des valeurs fortes plus importantes car les médianes sont identiques. La différence de médiane est de 400 $\mu\text{g/L}$ pour la ferritine. On remarque que même les enfants mâles <20 ans ont une ferritinémie supérieure aux valeurs habituelles à la différence de la CHF. La population des apparentés est relativement jeune (38 ans pour les hommes et 44 pour les femmes) du fait de l'incorporation d'enfants habituellement non dépistés.

En 2009, Pedersen relate une étude chez 1452 hommes danois âgés de 30 à 53 ans faite en 2001 [36, 148]. Sur 17 homozygotes C282Y, 15 ont une augmentation de la saturation de la transferrine et de la ferritine (88%). Le taux est plus faible pour les 66 patients hétérozygotes composites et seule la saturation est clairement altérée pour les autres allèles mutés de la protéine HFE. Ces différences persistent après ajustement sur la consommation de viande et d'alcool, l'âge et les affections hépatiques ou gastriques. L'odds-ratio lié au génotype pour des valeurs anormales de la saturation est de 86, 7.2 et 2 à 5 respectivement. La forte consommation d'œufs diminue les niveaux de la saturation et de la ferritine sans que le questionnaire puisse l'attribuer à un effet végétarien ou une compétition avec la consommation de viande. L'effet de la consommation d'alcool sur la saturation est du même ordre que celui des allèles mineurs mais il est plus important sur la ferritine (effet double environ pour les forts consommateurs).

La méta-analyse de 13 études publiée en 2010 [149] met en évidence une surcharge hépatique en fer lors de biopsie chez 75% des hommes et 52% des femmes. Toutefois, ces chiffres sont peu représentatifs car la biopsie n'est réalisée qu'en cas de suspicion d'atteinte grave ou pour un diagnostic différentiel d'atteinte hépatique avérée.

En conclusion, l'augmentation des 3 paramètres fondamentaux du bilan martial est présente dans plus de 90% des cas d'homozygotie C282Y à un moment de la vie. Le niveau exact est éminemment variable et dépend de facteurs extrinsèques. On peut décrire des cas sans augmentation en cas de carence majeure, alimentaire ou par malabsorption, ou lors d'hémorragies chroniques abondantes. D'autres pathologies et d'autres mutations peuvent donner des niveaux biochimiques indiscernables. On est donc en présence de critères de décision d'une bonne sensibilité mais d'une spécificité insuffisante.

Une analyse fine de la question nécessiterait une analyse sur la base d'un recrutement de patients plus exhaustif que ce qui a été fait jusqu'à maintenant, représentatif de la structure d'âge et de sexe sans effet de type "travailleur sain", auxquels on appliquerait systématiquement les 3 paramètres biochimiques ainsi que le génotypage, et pour lesquels on pourrait ajuster précisément sur les facteurs de modification à long terme du bilan martial : l'historique alimentaire, de consommation alcoolique, de pertes hémorragiques, des transfusions, des maladies de l'hématopoïèse. On voit qu'on en est loin. En 2003, Ajioka [150] faisait l'hypothèse qu'il fallait commencer à l'âge de 20 ans et suivre les patients pendant 40 ans ! Le seul point positif est qu'on s'attend à une pénétrance forte et donc l'échantillon n'a pas besoin d'être de grande taille. En fait la réponse précise à la question de l'importance des facteurs alimentaires est assez secondaire par rapport aux autres conditions car le potentiel de variation relative est trop faible pour que cela ait un impact en termes de santé publique et de dépistage.

Figure 13: Pénétrance chez des apparentés et dans la patientèle des centres de santé.

D'après la table 1 de Powell [89]. Les hommes boivent le double des femmes, ce qui contribue à la surcharge en fer malgré un métabolisme de l'alcool différent (cadre bleu). Cela contribue partiellement à la surcharge en fer plus élevée des hommes bien qu'ils soient plus jeunes de 6 ans (cadre rose). Cela se traduit également par une atteinte clinique plus marquée sauf pour le diabète (cadre vert). On observe que les patients recrutés dans les centres de santé sont plus âgés et plus surchargés (en partie du fait du protocole de dépistage), illustrant le biais introduit par ce type de population. L'HII minimum ne répond pas au critère minimum de 1.9 mais il faut tenir compte de la présence d'individus très jeunes (6-17 ans) auxquels ce critère n'est pas adapté du fait de la

croissance. Le texte ne permet pas de savoir si ce sont bien eux qui sont responsables de cette défaillance mais cela correspond à des observations personnelles dans le cadre de l'hémochromatose C292Y. HIC= CHF.

Table 1. Clinical and Laboratory Findings in Homozygous Subjects

Characteristic	Subjects Identified Through Family Screening (Group 1)		Subjects Identified at Health Checks (Group 2)	
	Male (n = 200)	Female (n = 201)	Male (n = 159)	Female (n = 112)
Age, mean (range), y	38 (10-75)	44 (6-86)	42 (17-73)	44 (16-89)
Alcohol consumption, mean (range) median, g/d	38 (3-120) 25	17 (3-100) 10	38 (3-150) 30	17 (1-100) 10
TS, mean (range), %	72 (12-100)	64 (7-100)	80 (21-100)	76 (29-100)
SF, mean (10th-90th percentile range) median, µg/L	1014 (213-2173) 700	474 (55-970) 300	1325 (416-2699) 1000	628 (182-1147) 488
Subjects with ALT elevation, No. (%)	47 (24)	13 (7)	61 (38)	14 (13)
Disease-related clinical conditions, No. of subjects	49	20	58	16
Arthropathy	13	4	12	2
Diabetes	4	7	5	5
Hepatomegaly	29	5	32	8
Hypogonadism	3	2	7	1
Cardiac arrhythmia	0	2	2	0
At least 1 disease-related condition, No. (%) of subjects	49 (24.5)	20 (9.9)	58 (36.5)	16 (14.3)
Liver biopsy, No.	111	74	111	54
Grade 2 iron	14	13	14	5
Grade 3 iron	41	35	48	26
Grade 4 iron	41	11	43	18
HIC, mean (range) median, µmol/g dw	200 (9-766) 144	171 (6-700) 142	183 (16-598) 151	131 (1-327) 123
HII, mean (range) median	5.2 (0.2-17.4) 4.4	4.4 (0.1-14.3) 3.4	4.2 (0.5-12.0) 3.9	3.2 (0.1-8.3) 2.9
Fibrosis stage 2 or 3, No. of subjects	25	3	21	8
Cirrhosis, No. of subjects	7	2	13	4

A.3.3.1.2 Atteinte clinique

A.3.3.1.2.1 Atteinte globale

Toutes les études sont d'accord sur le fait que la surcharge martiale est plus élevée chez les patients présentant des signes cliniques que chez les autres, que ce soit lors de dépistage, d'enquête familiale, d'étude chez des donneurs de sang. La seule exception est la saturation de la transferrine dont on sait que c'est le premier paramètre à être atteint. On observe peu de différences pour ce paramètre au sein des homozygotes C282Y masculins. On a peu d'études de la distribution du taux de saturation de la transferrine depuis l'instauration du génotypage.

La mortalité attribuée à l'hémochromatose sur une durée de 14 ans (1979-1992) est de 0.00017% aux Etats-Unis [151]. Cette étude est fondée sur les causes inscrites sur les certificats de décès et leur imputabilité à l'hémochromatose. Elle comporte donc toutes les formes d'hémochromatose y compris juvéniles ou infantiles, voire des hémochromatoses secondaires. La preuve de l'existence d'un biais est apportée par le fait que la population noire présente une mortalité moitié moindre que la population blanche alors que la prévalence de la mutation C282Y est 100 fois plus basse [128] et que la mortalité attribuée à 1 an est aussi élevée qu'à 40 ans (et supérieure à la mortalité des âges intermédiaires). La prévalence de l'homozygotie étant de l'ordre de 0.4%, si on estime que la période réellement à risque de décès va de 34 à 100 ans soit 66 ans (au-delà, le nombre de personnes pouvant contribuer à la mortalité est négligeable et il est probable que les décès dus à l'hémochromatose auront déjà eu lieu, voir le chapitre C.2 où les causes de mortalité sont étudiées plus profondément), le risque de décès attribuable est de l'ordre de 0.2%. Cette analyse brute ne tient pas compte des risques compétitifs qui peuvent faire mourir des homozygotes pour d'autres causes avant que la mutation ait produit son effet létal. Elle laisse sous-entendre tout de même que pour des sujets traités et médicalement pris en charge pour les pathologies associées, la létalité de la mutation est très modérée à l'échelle de la population. Dans une étude réduite chez les apparentés de 131 probands détectés par dépistage ou atteinte clinique, MacCune ne met pas en évidence de cause de mortalité précoce avant l'inclusion [152].

Le résultat en termes de durée de vie est une diminution de l'espérance de vie particulièrement nette lorsque la prise en charge médicale était insuffisante dans la première moitié du 20^{ème} siècle. On peut l'estimer indirectement à une durée de vie médiane réduite de 5 à 10 ans. Dans les conditions modernes, l'effet est plus mitigé et sera abordé dans un chapitre spécifique (voir chapitre D.3).

William estime la pénétrance clinique au niveau des apparentés dans les années 50 [20]. Les formes diabétiques représentent moins de 50% des hépatomégalies, les atrophies gonadiques étant en nombre intermédiaire. Les dystrophies et hyperpigmentations cutanées sont 4 fois plus fréquentes que les hépatomégalies. Les fibroses ou cirrhoses hépatiques sont 2 fois plus fréquentes que les hépatomégalies. Il faut souligner que le diagnostic se faisant sur la clinique et les perturbations biochimiques, les effets environnementaux familiaux sont surreprésentées par rapport aux seules mutations génétiques.

En 1987, Moirand publie une description clinique de 485 patients de la cohorte française et 213 patients de la cohorte canadienne [60]. Il compare deux sous-groupes d'hommes et de femmes ajustés sur l'âge dans chaque hôpital. Chacun des 2 groupes est composé de 133 Français et 33 Canadiens. Tous les patients décrits sont traités sur place jusqu'à la déplétion. Les hommes sont plus jeunes d'1.7 ans que les femmes en raison de difficultés d'ajustement pour les femmes les plus âgées (48 contre 49.7 ans). Les hommes sont plus surchargés que les femmes en termes de ferritine et de fer soustrait mais pas pour le fer hépatique (respectivement 1911/911 µg/L, 8.6/5.5 g et 292 µmol/g). Les femmes sont plus atteintes par la fatigue (+22.8%) et la mélanodermie (+13%) que les hommes. Les hommes sont plus atteints de cirrhose (+11.8%) et de diabète (+8.5%). Les taux d'atteinte par les affections cardiaques et les arthrites sont comparables (14.5% et 40.1%). L'affection la plus rare est le diabète (7.4% chez la femme). La plus fréquente est la fatigue (64.8% chez la femme). La cirrhose est présente chez 25.6% des hommes, on ne connaît pas la prévalence de la fibrose.

En 1999 à partir d'une étude de dépistage à grande échelle menée au sein du programme de Kaiser Permanente à San Diego, Felitti considère que 90% des hémochromatosisques ayant atteint 65 ans ont eu des signes de surcharge [10].

Cadet estime la pénétrance à partir d'une enquête menée dans la Somme entre 1999 et 2002 [153]. A partir de la prévalence de l'allèle C282Y estimée à partir des naissances et du nombre de cas identifiés, elle conclut que 52% des hommes et 17 % des femmes adultes mutés (respectivement ≥ 35 et 45 ans) atteignent un stade clinique amenant à un diagnostic dont 61% nécessitent un traitement notable qui soustrait au moins 5 g de fer chez les hommes et 48% chez les femmes. Cette différence est juste significative montrant que les hommes connus sont plus atteints malgré leur âge moins avancé.

Sur une population plus largement définie (plus de 20 ans et traitement déclenché quelle que soit la surcharge en fer observée), Asberg observe qu'en Norvège, 56% des hommes et 31% des femmes mutés nécessitent un traitement [64]. L'estimation chez les femmes doit être corrigée car calculée uniquement chez les femmes ayant un taux de saturation de la transferrine $> 50\%$. L'analyse de l'échantillon montre que le taux de traitement s'approche de 25% et est donc de l'ordre de la moitié de ce qu'on observe chez l'homme. Ces valeurs plus élevées particulièrement chez les femmes peuvent être dues à des facteurs secondaires de surcharge en fer comme l'alcoolisme ou le surpoids ou à un grand nombre de traitements pour des surcharges inférieures à 5 g en Norvège, éventuellement chez des jeunes ou des femmes n'ayant pas encore eu le temps d'accumuler du fer.

La pénétrance clinique à 65 ans chez les homozygotes est de 15% chez ceux qui ont une ferritine < 1000 µg/L et 10% de plus chez les autres pour Allen en 2008 dans une cohorte recrutée pour une étude du rôle de l'alimentation dans le cancer [126]. Comme déjà signalé, son échantillon sous-estime l'atteinte clinique globale liée à l'affection, car ne sont pris en compte que les personnes qui ont survécu lors du suivi de 12 ans. La fibrose hépatique est présente chez 3 à 14% des sujets (femmes et hommes). Mais les femmes boivent moins que les hommes dans cette étude et cet effet n'est pas évalué.

En 1997, Buysschaert trouve que sur 105 malades belges, 44% ont une hyperpigmentation et/ou une hépatomégalie [113]. 90 ont bénéficié d'une biopsie de foie et 46 ont une cirrhose (51%). Il y a 6 fois plus de diabétiques que de patients atteints d'une simple intolérance au glucose. Il est intéressant de noter que si l'alcoolisme est plus marqué chez les diabétiques, l'IMC moyen de 25 est comparable quelque soit le statut glucidique, simplement un écart-type est plus large chez les diabétiques (9 au lieu de 4).

Bulaj a comparé en 2000 les profils cliniques des probands découverts soit par des signes d'appel (184), soit par un dépistage biochimique de routine (207) et leurs apparentés génétiquement homologues (214). Les taux d'atteintes cliniques sont supérieurs chez les hommes par rapport aux femmes dans la première et la dernière catégories. Le taux d'atteinte clinique n'est pourtant pas négligeable chez les patients découverts inopinément avec un bilan martial élevé : plus de 30% dont 5% de cirrhose et 2% de diabète [145]. Chez les hommes dépistés par des signes d'appel, 79% ont un signe clinique majeur à 51 ans en moyenne. La fatigue n'est pas prise en compte. L'affection la plus fréquente est la cirrhose (40%) suivie de la fibrose et du diabète à égalité (24%). L'hypogonadisme est présent chez 12%. La cirrhose reste l'atteinte clinique la plus fréquente chez les hommes apparentés (12%, à égalité avec la fibrose) à 41 ans en moyenne. En négligeant une différence éventuelle d'HII, cela donne une idée de la vitesse de progression vers la fibrose puis la cirrhose. Chez les probands, la différence entre les sexes porte essentiellement sur une rareté du diabète chez les femmes qui sont proportionnellement plus touchées par l'arthrose et la mélanodermie. Il n'y a pas de différence d'âge moyen mais une différence de ferritinémie : médianes à 657 et 1300 µg/L.

Une étude rétrospective récente sur le ressenti des patients montre que la fatigue et les douleurs articulaires persistantes sont les seules manifestations clairement liées au niveau de la ferritine au diagnostic quelque soit l'âge à ce moment (OR^{xiii} de 3.0 et 2.2) [137].

La diversité et la non-spécificité des atteintes cliniques font qu'il est très difficile d'interpréter des études sans génotypage et sans témoins adaptés. Si déjà on ne sait pas correctement estimer la pénétrance biochimique qui est la première perturbation à apparaître, cela laisse à penser que la pénétrance clinique fondée sur un diagnostic biochimique préalable ne peut donner des informations fiables qu'en matière de poids relatif des atteintes des différents organes sachant qu'ici aussi l'aspect dynamique de la surcharge impose une prudence dans l'interprétation des enquêtes transversales.

A.3.3.1.2.2 Atteinte hépatique

L'atteinte du foie est le risque le plus dommageable pour les s de type HFE. Ce point sera donc un peu plus détaillé. Wood et Powell, dans une cohorte australienne de biopsies hépatiques effectuées de 1967 à 2007, dont 70% avant 1996, étudie la prévalence de la fibrose [72]. Ils retrouvent également 13% de cirrhotiques (F4) et 21 % de foies peu ou prou fibrosés (F1 à F3). Les biopsies ayant été systématiques avant 1996 lorsqu'on suspectait une hémochromatose afin de confirmer le diagnostic, on peut penser que les formes évoluées sont sur-représentées pour cette période. Après l'apparition du génotypage, les biopsies n'ont été réalisées que lorsque la clinique ou le niveau de ferritine évoquaient une lésion hépatique. Cela renforce la surreprésentation des atteintes les plus graves dans la série de cas. En cas d'atteinte hépatique, le nombre de grammes de fer soustraits est multiplié par 1.86 (8.38 contre 4.5 g). Il faut noter toutefois que le maximum trouvé chez un malade dont le foie n'est pas modifié est de 20 g. Parmi les sujets diabétiques masculins étudiés par MacClain en 2005 et ayant eu une biopsie, 4.6 ont une cirrhose pour 1 ayant une fibrose. Les 2 seules femmes concernées avaient une cirrhose mais seulement 50% des femmes diabétiques ont eu une biopsie.

L'atteinte hépatique peut exister lors d'une ferritinémie importante même en l'absence d'une cytolysé mesurée biochimiquement [6], classiquement vers 1000 µg/L ou plus mais en fait la situation est moins claire.

Fletcher lie la présence d'une ferritine sérique > 1000 µg/L à l'apparition d'une cirrhose et elle observe plus de 2000 µg/L dans 80% des cas [68]. Mais son échantillon ne prend en compte que les malades pour lesquels la CHF a été déterminée, ce qui n'est sans doute pas étranger au niveau de ferritine, voir un exemple dans Powell [89], et n'ayant pas d'autres cofacteurs comme une hépatite virale ou métabolique. Ceci peut sous-estimer la relation. Cette relation est utilisée par Beaton et Guyader pour estimer la probabilité d'une cirrhose à partir des paramètres biochimiques [154, 155]. Wood [72], dans un groupe de patients recrutés aux 2/3 avant les typages génétiques, trouve en moyenne 600 µg/L à 41 ans au stade F0 (jusqu'à 3276). Elle ne différencie pas les niveaux de ferritine entre les stades de fibrose mais on sait que 40% ont atteint le stade F4. Le niveau moyen chez les patients dont le foie est modifié est de 1580 µg/L (au maximum 5500). Dans son enquête publiée en 2001, Asberg dépiste 12 nouveaux cas d'atteinte hépatique (F2 à F4) dans une population de 65236 Norvégiens dont seulement 51% ont eu une biopsie et où 9 malades étaient déjà connus (on ne sait pas quel était leur état clinique) [64]. Les malades aux stades F2-F3 ont une ferritinémie de 1157 µg/L (311-1932) et les cirrhotiques ont une ferritinémie > 2300 µg/L sauf un à 543 mais dont le diagnostic n'est pas assuré. Les âges vont de 27 à 70 ans mais seuls les malades ayant une ferritine > 300 µg/L ont été prélevés et la moitié de ces patients ont refusé ou avaient une contre-indication à la biopsie, potentiellement indirectement liée au degré de la fibrose.

En 2008 dans son étude sur la fibrose hépatique en l'absence d'augmentation des transaminases, Beaton note que 3 patients ont une cirrhose à l'histologie avec une ferritine entre 774 et 1690 µg/L [95].

Ajioka estime en 2002 que 1/4 des fibroses se transforment en cirrhose chez les patients homozygotes C282Y [150] mais comme souvent, il s'agit d'une enquête transversale sur une courte durée. Il serait préférable de connaître la probabilité pour qu'une fibrose se transforme en cirrhose au cours du reste de la vie de ces patients. Cette probabilité évolue en fonction de l'allongement de la durée de vie, ce qui nécessite donc une estimation de la pénétrance totale par des modèles, aucune enquête ne pouvant fournir directement la donnée. Enfin, il est peu probable qu'une fibrose connue chez un homozygote ne soit pas traitée, ce qui change le pronostic mesuré comme montré par Falize [156]. Dans l'étude de Bulaj à laquelle Ajioka a participé comparant des probants à leurs apparentés [145], il est montré qu'on observe chez les hommes 18% de cirroses et 17% de fibroses chez les apparentés contre 33% et 21% chez les probants. Chez les femmes, la fréquence est nettement plus basse, proche des apparentés quelque soit le statut et sans différence entre le nombre de fibroses et celui des cirroses.

Ajioka commente les observations des dépistages systématiques par Asberg [64] et Beutler [128] alors récentes. Pour la première qui trouve que 5% des homozygotes mâle ont une atteinte hépatique grave (pas plus pour les femmes), il indique une surestimation possible car seuls les homozygotes ayant une saturation élevée ont été explorés. Dans la pratique, il est exceptionnel que des hommes homozygotes de plus de 20 ans aient une saturation < 55% sans un contexte anémique. Par contre ce critère joue certainement au niveau des femmes et explique que la

prévalence apparente de l'homozygotie féminine soit de moitié celles des hommes pour un gène non lié au sexe. Les femmes sont également plus âgées. Pour la seconde qui trouve que les ASAT^{xiv} sont deux fois plus élevées chez les homozygotes (et trois fois s'ils ont plus de 55 ans), il souligne l'absence d'évaluation clinique et exploratoire précise, ce qui n'empêche pas l'auteur de conclure sur la pénétrance clinique à l'inverse de ce que lui disent les indicateurs biochimiques. Il rappelle aussi que les cas cliniques déjà connus n'ont pas été pris en compte, comme dans les études chez les apparentés.

Dans son étude sur le lien entre la fibrose et le diabète, Wood estime à 4.5% le pourcentage de diabétiques chez les homozygotes âgés de 42.5 ans en moyenne [72]. Le risque est 7.5 fois plus élevé si le foie est histologiquement altéré, 12.8 fois plus élevé en comparant les malades les plus dégradés (F3-F4, 16% de diabétiques) aux malades F0 et 5.5 fois plus élevés en comparant les fibroses importantes aux fibroses modérées (F1-F2). Toutefois, il semble qu'elle ait pris en compte les diabètes survenus en cours d'évolution (voir la table 5 de son article). Lorsqu'elle essaye d'expliquer le degré d'avancement de la fibrose par une régression polytomique, l'excès d'alcool, la stéatose et le diabète sont des facteurs associés avec le sexe masculin et la surcharge hépatique en fer. L'âge au diagnostic et l'IMC ne sont pas identifiés dans le modèle mais la corrélation du premier avec le sexe et du second avec la stéatose et le diabète peuvent expliquer la sélection particulière du modèle statistique. Le diabète est associé à la ferritine sérique (qui n'avait pas été testée dans le modèle précédent), à l'imprégnation alcoolique et tabagique. Les patients atteints de diabète sont plus âgés de 6.5 ans au moment du diagnostic et plus souvent des hommes (84% contre 67%) mais la différence n'est pas significative, probablement en raison du faible effectif des diabétiques. Le fait qu'en principe les hommes soient diagnostiqués à un âge plus modéré que les femmes laisse à penser qu'il existe tout de même un mécanisme de déclenchement du diabète lié à l'accumulation du fer. Il apparaît donc que la relation fibrose*diabète est complexe et mériterait une analyse statistique plus sophistiquée. Cette analyse est compliquée par le peu de patients atteints de diabète (13) et la difficulté à identifier certaines variables dans les dossiers des malades : le modèle multivarié est calculé avec 119 des 291 patients inclus dans la cohorte (41%). Si la fréquence d'une stéatose hépatique étendue à plus de 5% du parenchyme (44% des malades) est comparable chez les diabétiques et les non diabétiques lorsque qu'elle est estimée dans le compte rendu anatomopathologique (81% des patients), elle est plus élevée chez ceux atteints d'intolérance au glucose (odds ratio = 4.1). Cela ressemble à une interférence avec un syndrome métabolique.

MacClain avait rapporté également une forte liaison entre la fibrose et les perturbations du métabolisme du glucose. 50% des patients de sa cohorte issue de l'Utah ont une fibrose ou une cirrhose à un âge entre 50 et 79 ans [111]. Parmi les sujets diabétiques ayant eu une biopsie, 4.6 ont une cirrhose pour 1 ayant une fibrose, ce qui est une proportion considérable, supérieure à celle vu par Wood en Australie. Il y a une forte interaction entre la présence d'une fibrose ou une cirrhose et d'un diabète. Cela pourrait être un effet de l'âge lié à la durée d'évolution d'après Buysschaert [113] En effet, dans le groupe belge, les malades indemnes de diabète et de cirrhose ont 47 ans alors que ceux atteints de cirrhose seule ont 51 ans et ceux atteints de diabète 53 ans quelle que soit l'atteinte hépatique. Les chiffres présentés par Wood ne permettent pas d'évaluer si les ordres de grandeur sont comparables. Les patients identifiés lors du dépistage familial dans les mêmes tranches d'âge ont 2 fois moins de chance de présenter un diabète (20 à 23% parmi ceux qui ont consulté). Cela illustre encore une fois la diversité des âges d'apparition des signes cliniques et l'ordre de grandeur des biais de recrutement observés dans les cohortes fondées sur les consultants. Buysschaert ne différencie pas les stades F0 à F3. Le risque relatif de diabète est alors de 2.26 en défaveur de ceux qui ont une cirrhose, soit nettement moins que ce que constate Wood.

A.3.3.1.2.3 Evolution selon l'époque de diagnostic

Le profil clinique des probants a changé pendant le recrutement des cohortes. Cela illustre la difficulté de définir la pénétrance clinique dans l'hémochromatose HFE.

Dans la cohorte franco canadienne 1962-1995 [71], avant 1981, 50% des malades (peu nombreux, 2.2 par an) présentaient une cirrhose, voir Figure 14. Par la suite moins de 25 % étaient dans ce cas alors que la proportion des autres formes cliniques ne variait pas sensiblement et que le recrutement était passé à 16 par an. Le décalage en terme de surcharge s'est produit dans les années 70. Le couple ferritine/CHF étant de 5800/510 avant 1976, 2125/282 dans la décennie suivante, puis 1730/314 par la suite. Dans le même temps, la situation des apparentés était stable autour de 740/230, pour une différence d'âge moyen d'environ 1 an (49-48). Les formes cliniques dont les fréquences augmentent le plus chez les probants sont les cardiopathies et la cirrhose (*4) et le moins sont le diabète et les arthropathies (*1.6). Ce simple tableau bien qu'imparfait car ne reposant pas sur un diagnostic génétique, monte bien que la vitesse de progression de la surcharge dépend beaucoup des individus et donc certainement largement de facteurs environnementaux et que les effets cliniques sont liés au degré de surcharge en général. Ceci complique toutes les études transversales fondées sur un recrutement où les signes d'appels cliniques jouent un rôle important dans la sélection ou l'exclusion des sujets enquêtés.

Niederau compare 3 périodes de recrutement : 1947-1969, 1970-1981, 1982-1991 [147]. La proportion de patients symptomatiques se réduit de 92% à 68%, l'essentiel de l'évolution se produisant entre les deux premières périodes

lorsque les tests biochimiques sont devenus accessibles. La réduction du pourcentage de cirrhotiques est similaire (80% à 40%) et se traduit par une réduction de l'importance de la cirrhose dans l'expression clinique (87% à 59%). On ne connaît pas la différence d'âge au diagnostic entre les périodes (45.7 ans en moyenne).

Figure 14: Relation entre la fréquence des formes cliniques et la période de diagnostic de 1962 à 1996.

D'après la table 4 de Adams [71]. Iron index= HII. On constate que le niveau de la ferritine a rapidement baissé du fait du recrutement lors de dépistages systématiques et familiaux mais pas seulement comme le montre la baisse de la CHF chez les probands (accollades bleues). L'âge au diagnostic a peu évolué et est comparable entre les probands et les autres (accollades oranges). Par contre l'écart de HII se réduit entre les probands et les dépistés (encadré bleu). D'un point de vue clinique la fréquence des cirrhoses et du diabète est diminuée par 2 à partir des années 80 (encadré violet)

HEPATOLOGY Vol. 25, No. 1, 1997

ADAMS ET AL. 165

TABLE 4. Relationship of Clinical Symptoms and Iron Studies to Year of Diagnosis

Year of Diagnosis	n	Mean Age at Diagnosis (yr)	Cirrhosis (%)	Arthritis (%)	Diabetes (%)	Cardiac (%)	Skin (%)	Fatigue (%)	Ferritin*† (μg/L)	Liver Iron*‡ (μmol/g)	Iron Index*
1962-1975											
Proband	21	50	52	29	29	5	48	43	5,788 ± 4,460	510 ± 222	10.1 ± 3.1
Discovered	1	41	0	0	0	100	0	0	1,065	—	—
1976-1980											
Proband	20	51	50	10	30	10	30	55	1,968 ± 1,788	341 ± 115	7.2 ± 3.8
Discovered	22	45	5	32	9	0	0	32	788 ± 902	185 ± 126	2.6 ± 1.3
1981-1985											
Proband	29	52	28	34	14	10	41	48	2,234 ± 2,022	242 ± 108	5.3 ± 2.5
Discovered	16	56	6	6	6	0	6	13	775 ± 523	184 ± 103	2.3 ± 0.8
1986-1990											
Proband	69	50	23	33	17	12	61	49	1,742 ± 1,601	342 ± 196	7.66 ± 7.2
Discovered	23	49	4	9	17	0	17	13	798 ± 779	300 ± 195	3.5 ± 1.6
1991-1995											
Proband	139	48	22	35	10	10	44	46	1,727 ± 1,653	300 ± 169	6.9 ± 4.9
Discovered	70	47	9	26	7	3	26	17	693 ± 728	224 ± 136	5.1 ± 3.2

* Data expressed as mean ± SD.

Buysschaert rappelle qu'en 1973, on citait 80% de diabétiques chez les hémochromatosiques, lui en trouve 40% de 1975 à 1995 alors qu'à la fin du 20^{ème} siècle on n'en trouvera plus que 20% et actuellement moins de 5% [72, 111, 113]. Si le rôle de la baisse de l'âge à l'inclusion rentre en ligne de compte, les chiffres précédemment cités ne montrent pas une évolution de la prévalence du diabète avec l'âge, même lié à la fibrose qui puisse aboutir à ce stade. L'obésité et l'alcoolisme, facteurs aggravants n'ont pas cette prévalence dans la population générale. Il faut donc probablement plus voir un effet d'un recrutement moins biaisé dans le temps, le diabète faisant partie initialement de la définition de la maladie, au moins de sa forte suspicion. Buysschaert trouve que qu'il y a six fois plus de diabétiques que de simple intolérants au glucose chez les hémochromatosiques mais qu'ils sont pris en charge 6 ans plus jeunes (46 ans). Il n'observe pas de tendance à l'aggravation chez les intolérants qui sont suivis 12 ans et sont tous traités. Les niveaux de ferritinémie sont équivalents entre les groupes de patients (médiane à 1675-1745-1975 μg/L). Les niveaux les plus bas étant observés chez les intolérants au glucose.

L'affinité de chaque organe pour le fer et sa capacité à remettre en circulation le fer stocké explique probablement en partie l'apparition progressive des troubles spécifiques et l'évolution clinique [10, 60]. En complément, la sensibilité relative des tissus aux effets toxiques du fer, essentiellement oxydatifs, peut faire varier cette évolution clinique. La durée d'évolution avant la prise en charge et la capacité phénotypique à sur-absorber le fer ont donc un rôle sur la part relative de chaque organe à la surcharge corporelle totale et donc à la différence entre l'AIR et la CHF.

A.3.3.2 Facteurs secondaires d'expression

L'expression clinique et donc la pénétrance apparente étant tardive, souvent peu spécifique et donc difficile à observer, il est tentant d'estimer la pénétrance au niveau des témoins biochimiques de la surcharge en fer, facilement et précisément accessibles. Toutefois, les valeurs de ces paramètres dépendent d'autres facteurs indépendamment responsables de surcharge ou aggravant une prédisposition génétique. Cette interaction est particulièrement nette pour des mutations présentes à l'état hétérozygote ou à faible effet (H63D, S65C par exemple), ce qui peut perturber le dépistage. Les transfusions et les hémolyses ou les dysmyélopoïèses sont des facteurs de surcharge secondaire pouvant être massive. Cette surcharge est très différente par son mécanisme et sa répartition [10]. De plus les conditions de survenue sont le plus souvent connues dans l'histoire des patients et ne feront donc pas l'objet d'une description dans ce chapitre. Deux études sur la survie après greffe du foie soulignent que seuls 4 à 16% des foies retirés et surchargés en fer correspondent à des patients atteints d'hémochromatose, les autres correspondent à des surcharges secondaires [62, 157]. Inversement, des régimes carencés en fer comme chez

les végétariens ou la présence concomitante d'un syndrome de malabsorption intestinale comme dans la maladie coeliaque peuvent bloquer la surcharge en fer et l'évolution clinique [158].

Dans l'étude très biaisée de Leon Adams (il exclut 73% de ses patients sur des critères liés à l'ancienneté et à la gravité de la maladie), on observe que les fréquences de la maladie métabolique ou de l'obésité sont beaucoup plus importantes chez les hétérozygotes composites qui ont une expression clinique que chez les homozygotes (47% contre 24%) [159, 160]. Cela suggère que pour les formes génétiques modérées, les facteurs secondaires ont un rôle majeur dans le franchissement des seuils d'extériorisation. Seuls 10% de ses patients sont de forts buveurs ce qui limite l'appréciation de l'impact de ce facteur.

A.3.3.2.1 Maladie métabolique

L'hépatosidérose dysmétabolique est un facteur de surcharge reconnu depuis longtemps, en 1963 Williams faisait remonter la description aux années 30 [20]. La surcharge en fer est de nature différente de celle de l'hémochromatose. Les lésions histologiques et biochimiques associées permettent un diagnostic différentiel. La prévalence élevée de l'affection dans la population française adulte fait que les 2 effets se superposent souvent aggravant les signes de surcharge (16). Toutefois, les troubles métaboliques perturbent peu la capacité d'absorption intestinale du fer par rapport aux autres facteurs vus dans le chapitre A.2.3 [161], même si l'hepcidine peut induire expérimentalement une diminution de la présence de DMT1^{xv} dans la membrane de l'entérocyte [162]. C'est sans doute en lien avec le fait que la voie la plus efficace pour faire varier l'absorption du fer chez l'homme utilise le fer hémunique. La description de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) peut servir de base à l'explication du mécanisme [163] sachant que la stéatose n'est qu'une traduction possible de la maladie métabolique.

L'association de la surcharge en fer avec les traitements hypertensifs rappelée récemment par Ellernik, Zacharski ou Wood [72, 164, 165] est une illustration des liens entre hémochromatose clinique et syndrome métabolique, l'hypertension étant un des critères de diagnostic de l'affection.

Ruivard étudie l'absorption de fer marqué dans trois groupes de patients non mutés : des maigres (IMC < 25 kg/m²) et des obèses nettement surchargés ou non en fer (IMC moyen = 31.4 kg/m²). Il trouve un lien entre la ferritine (corrélation des rangs = 0.53) ou l'hepcidine sérique (corrélation des rangs = 0.30) et l'IMC mais pas au niveau de la saturation de la transferrine. On ne connaît pas les valeurs pour le fer sérique [161].

Dans son étude rétrospective sur les malades inclus de 1967 à 2007, Wood ne trouve pas de différence entre les teneurs biochimiques en fer hépatique mesurées chez les obèses, les personnes en surpoids ou les autres patients [72]. Elle trouve une corrélation inverse entre l'IMC et la CHF (corrélation des rangs = -0.22), inversement aux données habituelles. Par exemple Cade observe une corrélation significative de 0.12 dans un groupe de femmes comportant 85% de personnes non mutées [32]. Il n'y a pas d'ajustement sur les autres facteurs dont l'effet est plus important comme le sexe ou l'alcoolisme. Il faut noter la présence d'un patient particulier sur sa figure 6 qui doit peser fortement dans la relation (environ 820 µmol/g pour un IMC à 19, sujet diabétique ayant une fibrose mais de niveau inconnu). La même relation est retrouvée entre le degré de stéatose et la CHF. Dans ce dernier cas, il est possible que cela soit lié à un artefact dû à la surcharge en lipides de la matière sèche lors de stéatose avancée ce qui augmente artificiellement le dénominateur du ratio et abaisse la CHF à teneur globale en fer du foie constante. Cet artefact semble confirmé par la mauvaise relation entre le niveau de stéatose et l'AIR dans un sous échantillon des mêmes malades⁸. Il serait préférable d'exprimer la CHF en Fe/N mais cela complique beaucoup le travail au laboratoire et nécessite un volume plus important de biopsie. On sait également que le degré de stéatose peut perturber la mesure de la CHF par IRM ou absorption atomique selon le mode de mesurage et les ajustements effectués lors des calculs [166-171].

Le diabète est décrit à la fois comme une conséquence de l'hémochromatose et une composante du syndrome métabolique mais il ne semble pas qu'un effet propre du diabète soit un élément important dans la composante métabolique de la surcharge en fer [159, 161].

Dans une étude d'une cohorte de patients en population générale dont les hémochromatosiques phénotypiques sont exclus, Montonen trouve une relation entre la ferritine et la présence d'un diabète de type 2 (RR = 1.8 entre les quintiles extrêmes de ferritinémie), même si on ajuste sur l'IMC, les triglycérides et la consommation d'alcool [33]. Cela laisse à penser que le syndrome métabolique n'est pas entièrement responsable de la présence de diabète de type 2 lors de surcharge en fer. Toutefois il est difficile d'exploiter les valeurs mesurées car l'article donne des

⁸ L'AIR n'a été enregistré que chez 212 des 291 malades pour lesquels on dispose de la CHF. D'un autre côté, la stéatose n'est connue que pour 237 patients. La relation CHF stéatose est donc connue pour ces 237 patients mais l'article ne précise pas la proportion de ces 237 pour lesquels l'AIR est mesurée. Or d'après les graphiques, quelques points semblent avoir un poids important avec des distributions asymétriques surtout pour les bas niveaux de stéatose. Ceci a amené à l'utilisation de test non-paramétrique non significatif dont la puissance n'est pas précisée. Les effectifs pour chaque classe de stéatose (S0-S3) ne sont pas indiqués.

résultats de ferritinémie en mg/L mais avec des valeurs inexplicables : quintile médian de 13 à 19 mg/L chez l'homme soit des valeurs correspondant à une hémochromatose franche⁹.

Comme Moirand le suggérait déjà en 2000 [172], les patients atteints de maladie métabolique ne forment sans doute pas une entité homogène avec un retentissement sur la surcharge en fer complexe, comme on le voit dans l'article de Ruivard [161] ou celui de Desgrippes [173]. Lorsqu'on arrive au stade des lésions fibrosées, la part des choses est donc difficile à faire entre la charge en fer génétique, celle de l'anomalie du métabolisme lipidique et les troubles et les anomalies glucidiques, sans avoir à y ajouter les effets toxiques liés à une imprégnation alcoolique [159].

A.3.3.2.2 Alcool

Dans son étude de 2012 chez 391 patients tchèques atteints de maladie chronique du foie après hépatite virale ou imprégnation alcoolique, Dolastikova ne voit pas de différence dans la surcharge en fer observée selon le génotype HFE [174]. Toutefois, il n'y a pas d'homozygotes C282Y dans ce groupe.

La consommation d'alcool chez l'homozygote entraîne un risque plus élevé de stéatose et de fibrose même en tenant compte de l'IMC qui est également un facteur de risque pour ces deux éléments. Après ajustement sur l'IMC, les doses d'alcool nécessaires pour obtenir un risque significatif de fibrose sont supérieures à celles favorisant une stéatose avancée (50 contre 10 g/j chez la femme et 60 contre 30 chez l'homme). L'alcoolisme est directement associé à un odds-ratio de 2 pour la survenue d'une stéatose pour les personnes obèses dans la population générale [160]. La modification de l'hématopoïèse due à l'alcool entraîne également une perturbation de la circulation du fer en parallèle avec une augmentation de la ferritine indépendamment du génotype (odds-ratio de 4 pour les gros buveurs) [36]. Moirand constate que les niveaux d'alcoolisation des femmes et des hommes cirrhotiques sont comparables mais que les hommes non cirrhotiques boivent plus que les femmes [60] et Powell constate que les effets de l'IMC et de l'alcool se complètent pour créer une stéatose [160]. Cela illustre la complexité des relations entre les 3 facteurs, alcoolisme, excès alimentaire et surcharge en fer (Figure 15).

Une consommation d'au moins 60 g d'alcool par jour multiplie le risque de cirrhose par 8.7 et augmente le niveau de ferritine sérique (*2) et la saturation de la transferrine (+12%) même après ajustement sur le sexe et l'âge [68]. Elle permet l'aggravation des lésions de fibrose pour des charges en fer modérées (Figure 16). Une étude sur le rôle du fer alimentaire chez des femmes montre une très faible corrélation (0.06 par rapport au logarithme de la ferritine, $p=0.001$) entre la consommation d'alcool et le niveau de ferritine [32]. La constitution de l'échantillon avec 22% de végétariens peut expliquer cette relation face à la variabilité de la ferritinémie induite par les autres facteurs. Après ajustement sur la composition de la ration, une augmentation de 10 g de la consommation d'alcool provoque une augmentation de 1.4% de la ferritine. Cet ordre de grandeur de l'effet est comparable à celui de l'âge. L'effet sur la CHF est mineur et semble plus jouer sur la répartition du fer qui est plus généralisée en cas d'alcoolisation. Dans le détail, la cirrhose se traduit par une plus forte augmentation de la CHF lorsque le patient boit peu par rapport à la situation du buveur excessif (406 contre 271 $\mu\text{mol/g}$, Figure 16). Ainsi 50% des alcooliques ont une cirrhose pour des CHF < 233 $\mu\text{mol/g}$ alors qu'aucun des abstinents ou faiblement alcoolisés ne présente de cirrhose pour ces niveaux. On notera encore la forte dispersion des données. Dans sa mise à jour de 2012 [72], la même équipe trouve que la proportion de buveurs excessifs est 3.1 fois plus élevée (28 contre 9%) lorsque le foie est altéré (F1 à F4). Cela laisse entendre que l'effet propre de l'alcool peut déclencher une cirrhose avant que la surcharge en fer soit avancée. Dans un raisonnement dynamique, cela veut dire que la consommation alcoolique va agir plus vite que la mutation génétique pour déclencher l'apparition de stade clinique et déterminer l'âge de diagnostic lorsque qu'elle est présente.

⁹ La notice de l'appareil utilisé laisse à penser que ce sont en fait des $\mu\text{g/L}$, ou moins probablement des $\text{pmol}/100\text{mL}$. La formule de conversion est $1 \mu\text{g/L} = 0.22 \text{ pmol}/100\text{mL}$.

Figure 15: Addition des effets de l'alcool et de l'obésité sur la stéatose hépatique.

D'après la figure 2 de Powell [160] obtenue chez des homozygotes C282Y australiens. Les seuils d'alcoolisation sont très différents pour les hommes et les femmes. On ne sait pas si ces seuils sont adaptés à l'évaluation de la surcharge en fer ou du degré d'atteinte histologique du foie. L'obésité a un effet majeur sur la stéatose (dans tous les organes) mais l'alcoolisation augmente le degré de stéatose quelque soit le niveau de base. D'un point de vue métabolique alimentaire, le rôle de l'alcool est proche de celui des triglycérides.

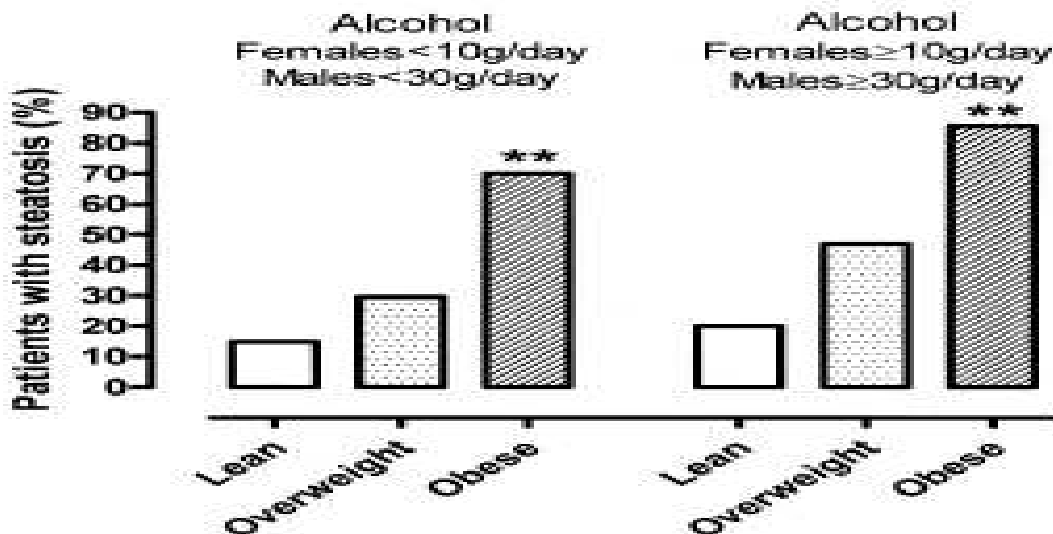


Figure 2. In C282Y homozygous patients who are light drinkers (males <30 g/day; females <10 g/day) or moderate to heavy drinkers (males ≥30 g/day; females ≥10 g/day), the percentage of patients with steatosis on biopsy is increased in obese (BMI ≥30) patients. ** $P < .01$ compared with lean (BMI <25) and overweight patients (BMI 25–29.9) for light drinkers. ** $P < .01$ compared with lean patients for moderate to heavy drinkers.

Figure 16: Effet d'une forte consommation d'alcool sur la relation entre surcharge en fer et fibrose.

D'après la figure 2 de Fletcher [68]. La forte consommation d'alcool dans le troisième groupe permet de déclencher la cirrhose pour des surcharges en fer bien moindres, à peine supérieures à celles observées lors de simple fibrose (tenir compte des écarts-types) et des fréquences relatives des fibroses et des cirrhoses dans les 2 groupes.

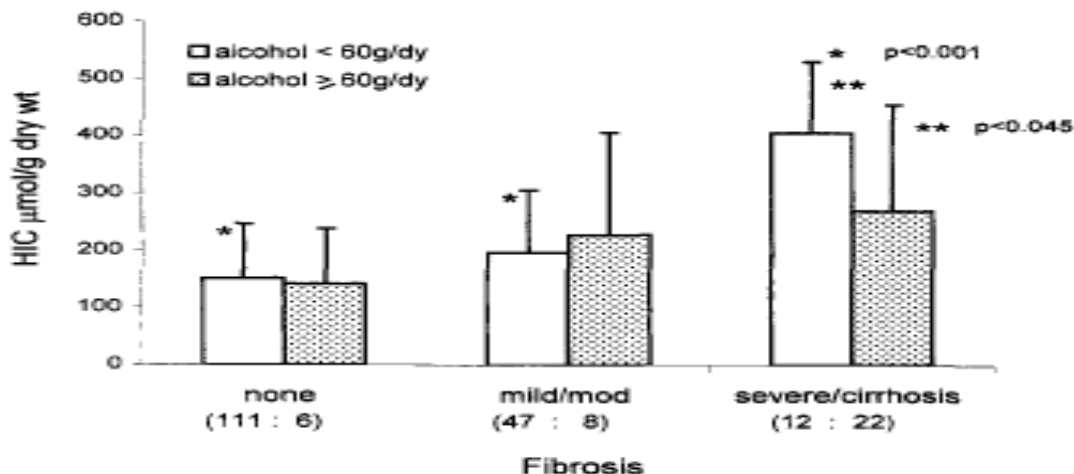


Figure 2. Relationship between HIC (mean \pm SD) and fibrosis in those subjects who consume less than 60 g alcohol per day (□) compared with those who drink greater than or equal to 60 g per day (▨). Numbers in parentheses represent numbers of subjects in each group. * P value between groups with no fibrosis vs. severe/cirrhosis; mild/mod fibrosis vs. severe/cirrhosis in subjects with alcohol consumption <60 g/day (□). ** P value comparing patients with severe fibrosis/cirrhosis who consume <60 g/day and those with severe fibrosis/cirrhosis who consume ≥60 g/day.

Le tabac est souvent associé à la fibrose et à la cirrhose chez l'homozygote. Toutefois, la force de cette association diminue fortement lorsqu'on prend en compte l'effet concomitant de l'alcool et du sexe sur l'âge de survenue, surtout pour les stades peu évolués [72].

A.3.3.2.3 Cirrhoses virale ou toxique

La cirrhose est un facteur de surcharge de l'organe en fer [175, 176]. De plus la cirrhose diminuant les synthèses protéiques parfois de façon drastique, entraîne une diminution de la transferrine sérique et augmente donc le taux de saturation et la possibilité pour le fer de circuler sous des formes "libres" oxydantes plus toxiques. Toute cause de cirrhose est donc potentiellement un facteur connu aggravant d'une prédisposition génétique.

De nos jours et dans notre pays, l'incidence de ces formes de cirrhose a fortement baissé du fait de la prévention (la prévalence du virus C est divisée par 5 entre 1999 et 2010 [177]) mais il convient d'y faire attention lorsqu'on lit des publications anciennes ou d'autres pays. Par exemple Piperno en 1992 évoque une potentialisation entre les virus B ou C et l'hémochromatose dans la genèse de la cirrhose chez des patients italiens, en l'absence de test génétique [178]. Il n'y a pas de description moderne de l'effet de la cirrhose par exposition chimique professionnelle chez des homozygotes C282Y.

A.3.3.3 Evolution avec l'âge

A.3.3.3.1 Evolution de la surcharge

Il n'y a pas vraiment d'étude assurant un suivi clinique décrivant l'évolution progressive des homozygotes sur une longue période, ce qui est indispensable au vu de la lente apparition des signes pour une maladie congénitale. La plupart des études sont parties d'individus déjà cliniquement atteints ou ayant fait l'objet d'un diagnostic génétique relativement tardif. Les autres études sont des études transversales où sur des durées relativement courtes par rapport à l'espérance de vie qu'on sait depuis Niederau être proche de celle du reste de la population sauf pour les formes cliniquement avancées et non traitées [179]. La fréquence des signes cliniques augmente lentement avec l'âge mais reste modérée, 30% des patients identifiés après 70 ans n'ayant pas de signes cliniques [71]. Il est peu vraisemblable que ce soit une létalité anticipée qui explique le peu de signes cliniques chez les survivants puisque les formes mortelles (cancer hépatique, cirrhose décompensée diabète et cardiomyopathie) restent rares, surtout en l'absence de cofacteurs. Ces patients ont donc une faible potentialité à développer une surcharge et une durée d'exposition au fer non lié insuffisante pour provoquer des signes cliniques.

A.3.3.3.1.1 Enquêtes transversales

La vitesse d'accumulation du fer dans le foie (HII) est un élément pratique de comparaison lorsque les enquêtes sont menées dans des groupes d'âge différents du fait des procédures de recrutement. Cela permet une certaine standardisation de la mesure de la CHF.

Summers compare en 1990 les surcharges de patients australiens homozygotes (48) et hétérozygotes (15) définis selon des critères cliniques, familiaux, phénotypiques HLA^{xvi} et d'évolution [48]. Elle trouve que l'HII est de 7.4 $\mu\text{mol/g/an}$ chez l'homme soit 3.7 fois plus que chez la femme. Observation intéressante, la corrélation entre CHF et âge est plus marquée chez l'hétérozygote que chez l'homozygote (coefficient de Spearman de 0.689 et 0.476), indiquant que des phénomènes concomitants de charge en fer pourraient survenir avant le recrutement chez les homozygotes¹⁰. Une observation similaire peut être faite chez les femmes homozygotes par rapport aux hommes homozygotes sans que les chiffres soient donnés dans l'article. Les hétérozygotes accumuleraient dans le foie 0.9 $\mu\text{mol/g/an}$ soit beaucoup moins que les homozygotes, on ne dispose pas de témoins dans des états cliniques comparables n'appartenant pas à des familles hémochromatosiques. On ne sait pas si le calcul de l'HII tient compte du niveau de fer normal du foie. 4 patients ont plus de 60 ans. Elle déclare que ses observations sont cohérentes avec celles obtenues par la même équipe sur une série plus ancienne de 17 patients [65].

Adams trouve une valeur comparable pour HII : 7.1 $\mu\text{mol/g/an}$ pour 218 patients âgés de 44 ans [71]. Les apparentés ont un HII 28% plus faible à un âge de 45 ans. Il faut noter que les patients ayant eu une biopsie sont moins âgés que les autres (48 et 49 ans respectivement). On ne connaît pas l'âge moyen du groupe de Summers.

Moirand trouve une vitesse de surcharge du foie plus faible à 6.6 $\mu\text{mol/g/an}$ mais identique pour les hommes et les femmes aux mêmes âges (48.8 ans) [60]. Il n'a utilisé que 35% des hommes et 91% des femmes disponibles dans la cohorte afin d'assurer les ajustements et l'égalité des effectifs dans les 2 groupes. Il est possible que les hommes exclus de la comparaison car n'ayant pas d'équivalent en âge chez les femmes, aient une vitesse d'accumulation différente. Une partie des patients sont des apparentés. Les probands masculins sont plus âgés de 3.4 ans que les femmes. Moirand calcule également l'HII chez les probands et les apparentés cirrhotiques âgés de 55 ans et trouve des valeurs beaucoup plus élevées et toujours comparables chez les hommes et les femmes (7.6 $\mu\text{mol/g/an}$).

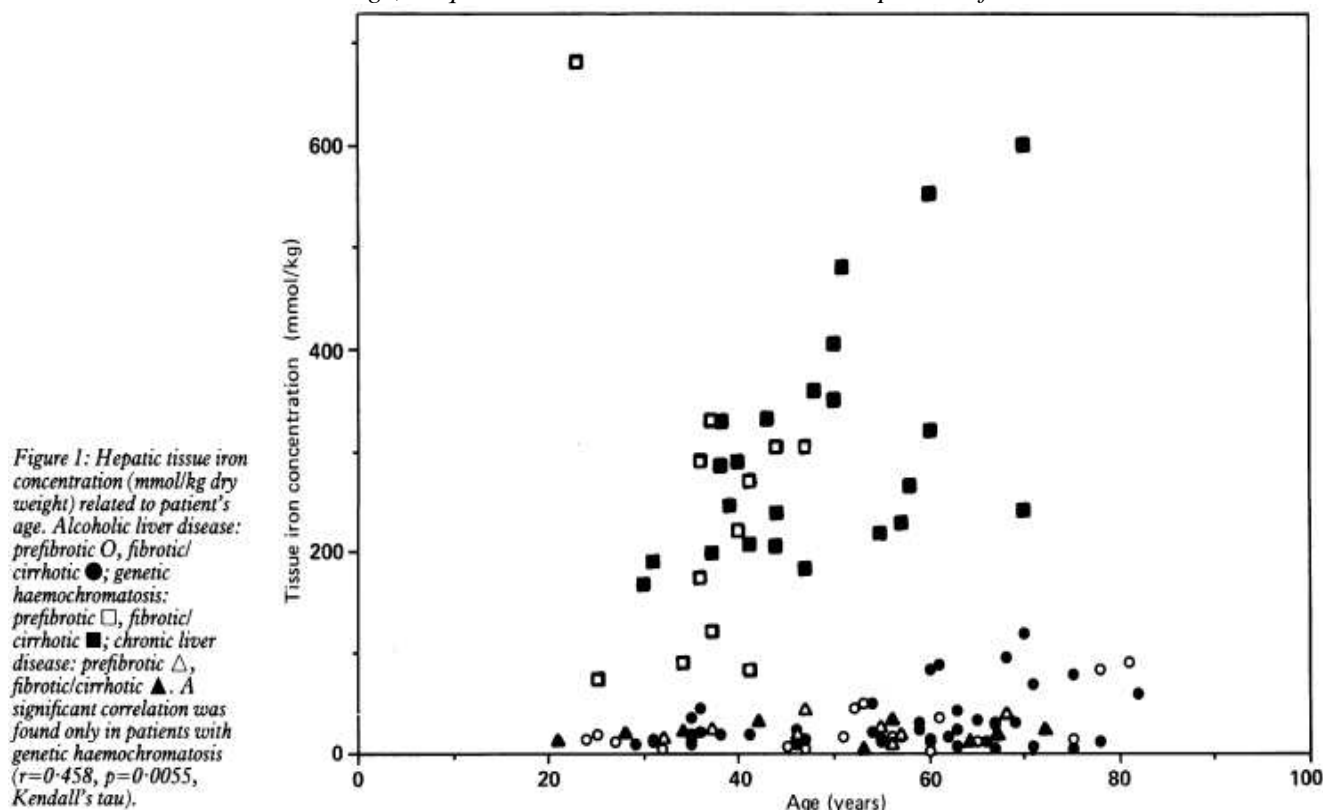
Powell observe un HII de 5.2 $\mu\text{mol/g/an}$ chez les hommes (38 ans) et 4.4 $\mu\text{mol/g/an}$ chez les femmes (44 ans). Son échantillon inclut des enfants, des adolescents et concerne des apparentés. Il exclut donc ceux qui chargent le plus [89].

¹⁰ L'article précise les critères de définition des homozygotes et des hétérozygotes mais n'indique pas le processus initial de recrutement.

Sallie étudie 14 probants et 21 de leurs parents identifiés par des tests biochimiques et HLA en 1991 [66]. Il les compare à des patients alcooliques. On distingue clairement les 2 populations, une dont la CHF est d'autant plus forte qu'ils sont plus âgés (20 à 80 ans) et l'autre dont la CHF ne s'élève que tardivement (Figure 17). L'HII est de $7.58 \mu\text{mol/g/an}$ chez les patients hémochromatosiques sans fibrose¹¹. Ce calcul peut être exagéré par la présence d'un patient atteint d'une forme juvénile.

Figure 17: Relation entre CHF et âge chez des patients hémochromatosiques ou alcooliques.

D'après la figure 1 de Sallie [66]. Les carrés correspondent aux patients hémochromatosiques et les ronds aux patients seulement alcooliques. La couleur blanche correspond aux stades préfibrosés. L'augmentation de la CHF avec la fibrose n'est flagrante que chez les hémochromatosiques même si les chevauchements sont importants. L'intérêt de son échantillon est de comporter une majorité d'apparentés. Il manque les patients génétiquement mutés mais sans aucune surcharge, ce qui est rare au-delà de 50 ans même pour les femmes.



En 1992, Loréal analyse une série de 127 biopsies de patients atteints d'hémochromatose familiale phénotypique âgés de 44 ans dont $\frac{3}{4}$ d'hommes [67]. Il existe une progression de l'âge moyen selon le degré d'atteinte du foie (40.6 ans sans lésions, 45.6 pour les "fibrotiques" et 51.6 pour les cirrhotiques). L'essentiel de ces patients classés F2 à F4 sont des hommes alors qu'ils ont le même âge à l'inclusion que les femmes. La différence de CHF de $40 \mu\text{g/g}$ selon le sexe explique en partie la faible relation observée entre l'âge et la CHF après 40 ans, les basses valeurs correspondant préférentiellement aux femmes.

Olynik [83] indique une augmentation progressive de la charge hépatique en fer en fonction de l'âge au diagnostic chez des patients essentiellement non cirrhotiques. Il indique des différences de surcharge chez l'homme et la femme ($\text{AIR} < 2 \text{ g}$ et $\text{CHF} = 42 \mu\text{mol/g}$), qui ne semblent pas liées à l'âge. Les femmes sont plus âgées de 6 mois au moment du diagnostic par rapport aux hommes qui ont 45.8 ans. L'augmentation semble se prolonger jusqu'à au moins 60 ans mais la dispersion augmente en même temps (

Figure 18 A). Le recrutement des cas n'est pas clairement décrit mais le classement des patients est phénotypique. Cela peut introduire un biais de par le fait que l'âge au diagnostic dépend du fait qu'un niveau minimal de surcharge en fer soit atteint. Le résultat est alors une homogénéisation du niveau de fer hépatique, les gens ayant le potentiel d'une surcharge forte à 60 ans sont en général dépistés plus jeunes avant d'avoir atteint ce niveau. Adams trouve une relation très proche dans la cohorte franco-canadienne (

¹¹ Les éléments de l'article ne permettent pas calculer précisément l'HII des patients hémochromatosiques fibrosés.

Figure 18 B), ce qu'il confirme dans une analyse des apparentés homozygotes canadiens publié en 2005 [180], qui introduit la nécessité d'un ajustement supplémentaire sur le mode de vie familial (donc sur l'IMC et la consommation d'alcool) pour analyser la relation ferritine/âge et "voir" la progression de la charge au-delà de 40 ans¹². Moirand fait observer aussi ce phénomène de surcharge différentielle entre l'homme et la femme. Il en conclut qu'avec la durée de charge, la surcharge dépasse le niveau du foie et atteint d'autres organes, ce qui se traduit par une quantité de fer à retirer supérieure à ce que laisse penser la CHF. Cela peut expliquer certaines discordance entre la CHF et la ferritine sérique [60]. La forme générale des distributions statistiques de la CHF et de la ferritine sérique en fonction de l'âge sont tout de même très proches (Figure 18 et Figure 19).

Les femmes réglées présentent des signes cliniques et une charge en fer plus tardivement que les femmes aménorrhéiques ou les hommes [44, 145, 181, 182]. Par exemple la ferritine passe de 44 à 104 µg/L chez les femmes de plus 50 ans après la ménopause (tous génotypes confondus car les effectifs de femmes non ménopausées sont trop faibles pour faire une analyse séparée des génotypes C282Y homozygotes ou hétérozygotes composites, qui ne sont déjà que 1% des femmes de l'échantillon) ou de 27 à 59 µg/L pour des femmes entre 40 et 70 ans (tous génotypes confondus dont 0.5% d'homozygotes C282Y). Le niveau de la ferritine augmente avec l'âge dans cette deuxième enquête (corrélation= 0.37), mais ce calcul n'est pas ajusté sur la présence de menstruations [32]. Alors que la fréquence de la surcharge mesurée par la CHF se ralentit autour de 40 ans chez l'homme, les atteintes cliniques continuent à progresser [145]. On observe une brutale augmentation des formes chroniques chez les femmes de plus de 50 ans en même temps que les surcharges en fer s'aggravent (Figure 21). Il faut tout de même modérer cette observation car à moyenne d'âge égale chez les patients ayant des signes d'appel (51 ans), les hommes ont 2 fois plus de ferritine dans le sérum. Parmi les hommes apparentés, ceux qui ont des signes cliniques ont 10 ans de plus que ceux qui n'en ont pas (48 versus 38 ans) et cela correspond également à des niveaux doubles de surcharge (ferritine 1000 contre 500 µg/L et CHF 283 contre 126 µmol/g). Bulaj ne donne pas les valeurs des ratios chez les femmes. On peut simplement déduire que ces ratios sont plus faibles. Moirand étudie le rôle du délai entre la ménopause et le diagnostic dans l'accumulation. Il compare les femmes ménopausées avant et après 50 ans qui est l'âge médian de survenue de la ménopause dans son échantillon (81 femmes réparties également). Il n'indique pas l'étendue de la date de ménopause dans les 2 groupes. Les femmes à ménopause tardive ont un diagnostic en moyenne à 60.5 ans soit 4.1 ans plus tard que les autres. Elles sont alors moins surchargées aussi bien au niveau du foie (- 87 µmol/g) que de la charge totale (- 1.5 g). La combinaison d'un âge plus élevé et d'une CHF plus basse se traduit d'autant plus par une vitesse d'accumulation plus faible de 4.1 au lieu de 6.3 µmol/g/an. Une des explications possibles est l'influence de la charge en fer sur la ménopause naturelle selon le mécanisme mis en jeu dans l'hypogonadisme, ou indirectement en amenant à une hystérectomie.

Les perturbations biochimiques apparaissent en premier, la saturation de la transferrine étant la plus précoce en l'absence de connaissance de la cinétique spécifique de l'hepcidine en fonction des événements de la vie [145]. Toutefois, il est vraisemblable que le défaut de production de l'hepcidine étant la conséquence directe de l'anomalie génétique, il apparaisse très tôt et ne soit masqué que par des mécanismes physiologiques chroniques importants communs aux jeunes personnes, mutées ou non, telle que la carence en fer.

Beamish estime en 1974 que chez 12 malades, la situation initiale de la surcharge est caractérisée par un excès de stock de fer déterminé par chélation par rapport à une ferritine basse. Il pense que ce phénomène peut jouer un rôle dans la genèse de la maladie [5]. Ceci est en contradiction avec le modèle de Mandelli ou avec l'hétérogénéité de la relation entre la ferritine et l'AIR à tout âge. Il s'agit plus probablement d'effets additifs sur la ferritinémie non liés à une surcharge en fer et plus fréquent avec l'âge lorsque d'autres pathologies apparaissent et facilitent le recrutement du patient dans la cohorte.

Dans une étude sur les dépistages familiaux, Cadet suit 4 hommes et 5 femmes homozygotes C282Y pendant 6 mois avant traitement [153]. Ils ont de 7 à 49 ans. Elle constate que la ferritine augmente chez tous, de 214 et 149 µg/L chez les hommes et les femmes, différence non significative.

A.3.3.3.1.2 Enquêtes longitudinales

Dans son étude de 2006, Powell suit 111 sujets homozygotes pendant 7 à 135 mois avant de leur administrer un traitement de désaturation [89]. Ce sont des patients à ferritinémie basse sans atteinte hépatique mais dont les autres caractéristiques ne sont pas précisées. La CHF est clairement mais modérément corrélée avec l'âge au moment du diagnostic (0.23) quelque soit le niveau de consommation d'alcool et la relation n'est pas linéaire. La dispersion des

¹² Dans son modèle, l'âge et l'âge au carré ont des coefficients significatifs, ce qui a été retrouvé dans certains de mes modèles statistiques, entre autre en utilisant des relations logarithmiques.

valeurs augmente avec l'âge et donc le niveau de la CHF [66]. L'effet du sexe n'a pas été pris en compte dans ces études alors qu'on sait que l'accumulation est plus lente chez la femme en période de menstruation [68, 83]. Une corrélation beaucoup plus faible (0.08) quelque soit le sexe est trouvée par Adams chez un groupe de sujets franco-canadiens mais l'effet de l'alcool n'a pas été pris en compte [71]. Son équipe reconstruit 22 apparentés à ferritine basse et sans signes cliniques après 2-5 ans [183]. On ne sait pas comment ces sujets ont été sélectionnés. Il s'agit de 18 femmes et 4 hommes de plus de 28 ans (46 ans en moyenne).

La ferritine est stable sur cette courte durée mais il faut noter que 12/22 ont donné leur sang entre temps et que 3 autres sont d'anciens donneurs. En outre la pré-sélection de gens âgés n'ayant pas déjà franchi le seuil de ferritine à 200/300 µg/L et dont 50% ont un taux de saturation de la transferrine inférieur à 45%, fait penser qu'on est face à des gens ayant un mode de vie ou une physiologie martiale particulière¹³. Ces données sont donc difficiles à interpréter.

L'effet concomitant de l'alcool semble être une accélération de la transformation fibreuse vers cirrhose et une augmentation de la CHF par rapport à l'abstinent mais qui se fait moins vite que la transformation cirrhotique. On peut donc s'attendre à une prédominance des effets hépatiques chez l'homozygote alcoolique car les lésions s'y développent plus vite que dans les autres organes relativement à la surcharge atteinte. La division par l'âge (HII) donne une estimation du rythme d'accumulation du fer. Toutefois, Fletcher souligne que l'effet de l'âge n'est pas constant dans le temps et dépend du sexe, ce qui limite l'utilité du calcul du ratio brut. Cette limite est illustrée par Kowdley qui montre que la CHF est à priori suffisante à 51 ans pour différencier l'hémochromatose des hépatites alcooliques, chroniques ou des cirrhoses biliaires [63]. Dans son étude initiale 6 ans plus tôt, Sallie souligne qu'en effet la question ne se pose que pour des jeunes individus (Figure 17).

Olynyk suggère en 2005 que c'est plutôt la durée d'imprégnation martiale qui compte dans l'apparition des lésions hépatiques chez des patients non alcooliques et qu'il est préférable de multiplier la CHF par l'âge plutôt que de faire l'inverse [70] pour estimer les risques d'évolution clinique. Son échantillon est composé essentiellement d'hommes, surtout chez les cirrhotiques (16/18). Il donne le même poids à l'âge et à la CHF dans sa prévision mais on ne sait pas s'il a testé d'autres pondérations, ce qui pourrait donner des indications sur la vitesse d'accumulation du fer hépatique et la durée d'évolution de la maladie. Cette absence de pondération ne permet pas de savoir s'il serait possible de dépasser la valeur de l'indice de Youden qu'il a trouvé (0.84, ET= 0.07). Dans la pratique, les 2 opérations ont un sens similaires : la durée d'accumulation est importante dans le déclenchement des lésions. La division insiste plus sur le rôle de la concentration (et de sa toxicité) et la multiplication sur le rôle de la durée (par usure tissulaire).

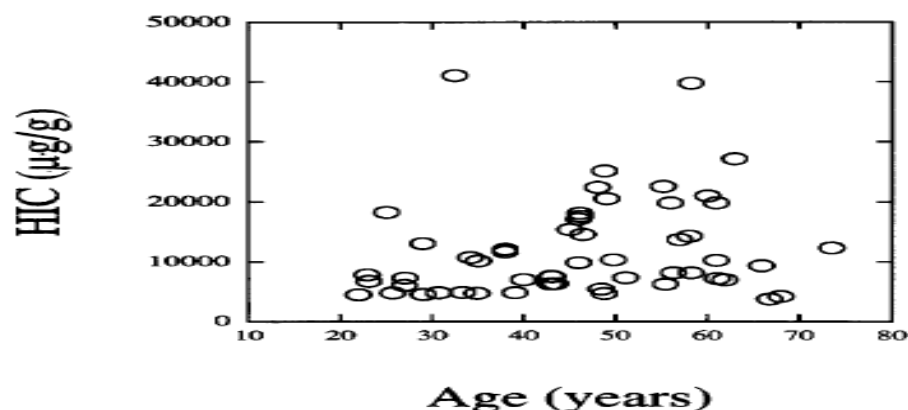
Bezwooda a proposé un modèle quantitatif de l'absorption et de la charge en fer avec l'âge en 1981 [37]. Ce modèle n'a pas été explicitement repris dans les travaux ultérieurs afin de valider les chiffres proposés. La Figure 20 donne une vue idéalisée de son propos.

En 2009, Jacobs étudie les familles des probands cliniquement atteints et montre que le niveau de ferritine augmente très progressivement avec l'âge au diagnostic (âge moyen 48 ans) alors que la saturation de la transferrine est assez stable à génotype donné [91]. Elle n'a pas mesuré la CHF ou d'autres indicateurs de charge corporelle. Elle emploie un modèle de prédiction de la ferritinémie chez les apparentés en fonction de l'âge, du sexe, de l'IMC, de l'usage d'un complément alimentaire, du niveau de ferritine du probant (non ajusté sur son âge), du génotype. Son modèle logistique dont les coefficients ne sont pas indiqués pose plusieurs problèmes : il est difficile à utiliser pour un probant, il ne tient pas compte de facteurs comme l'alcoolisme, il définit la probabilité d'avoir un niveau de ferritine au dessus de la valeur de référence du laboratoire pour l'âge et sexe envisagés. La méthode de calcul de cette dernière n'est pas indiquée. Il en résulte que la charge augmente progressivement jusqu'à 60 ans au moins mais de façon non quantifiée. Son modèle n'est pas discriminant pour les homozygotes, le pourcentage de garçons dépassant le seuil de ferritine variant au plus de 65% à 85% pour les personnes non supplémentées de 30 à 60 ans (voir sa figure 1B, non reproduite).

¹³ Exemple : une patiente régulièrement suivie de 35 ans à 58 ans avec une ferritine stable inférieure à 50 µg/L et une saturation de la transferrine inférieure à 50%, une grossesse à terme et sans historique pathologique particulier.

Figure 18: Relation entre la CHF et l'âge chez l'hémochromatose.

A : d'après la figure 5 d'Olynik [83] chez des patients comportant une faible proportion d'apparentés. L'augmentation des valeurs avec l'âge est claire en éliminant le patient très surchargé avant 35 ans dont on ne connaît pas les pathologies concomitantes. Il s'agit d'une étude transversale et non longitudinale. La dispersion qui augmente avec l'âge en 2 sous-groupes est caractéristique d'une procédure de recrutement fondée en partie sur le critère analysé : un bloc de personnes recrutées parce qu'elles atteignent un niveau minimum (la ligne de base horizontale) et un bloc de personnes recrutées en cours d'évolution à des niveaux qui augmentent avec l'âge. En l'absence de test génétique, il est possible que certains patients soient atteints d'une forme d'hémochromatose précoce et non HFE. Il est possible qu'une partie des patients soit en commun avec ceux de Sallie en 1991.



B : d'après la figure 1 de Adams [71] chez des patients français et canadiens recrutés phénotypiquement. En faisant abstraction du quartier haut-gauche, on constate que les valeurs de CHF sont plus élevées que dans la présentation A ($1\mu\text{mol} = 56\mu\text{g}$), ce qui témoigne d'un recrutement différent et/ou de la présence de facteurs secondaires de surcharge. L'effet ligne de base est moins visible particulièrement chez les femmes. La dispersion après 40 ans est comparable à celle de la courbe A. L'impression est celle d'un recrutement en 2 groupes : entre 20 et 50 ans d'un côté et 55 à 75 ans de l'autre. Le fait que la CHF ne soit mesurée que chez 288 des 410 patients laisse présager un biais d'indication âge dépendant : 79% des probants ont une biopsie pour 53% des apparentés. Les sujets jeunes à faible risque de surcharge ont vraisemblablement eu moins de biopsies que les autres jeunes et les patients âgés cliniquement atteints ont eu proportionnellement moins de biopsie que les jeunes. Il manque donc des patients dans le quartier bas-gauche et dans le quartier haut-droit ce qui sous-estime la corrélation. On sait que 62 apparentés à des cas et de même groupe HLA, ayant une ferritine élevée n'ont pas eu de biopsie. On ne connaît pas la différence d'âge par rapport aux probants. Malgré ces cas de censure chez les apparentés, ils ont une charge en fer inférieure aux probants à âge égal et également un tableau clinique moins marqué.

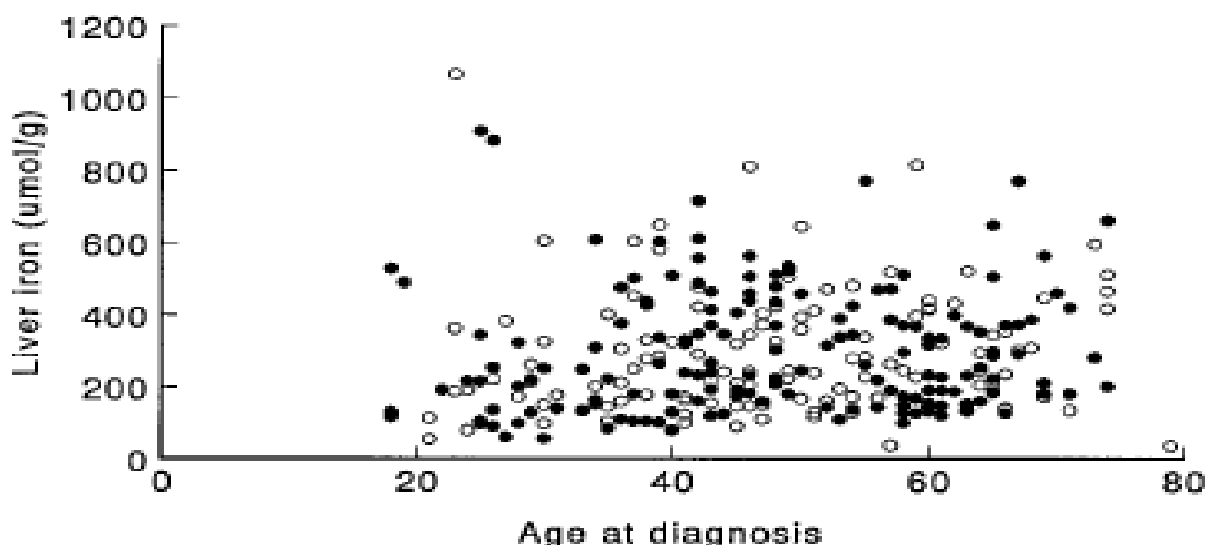


FIG. 1. Relationship between body iron stores as assessed by liver iron concentration and age at diagnosis in hemochromatosis (165 men [●], 123 women [○]; $r = 0.07$, $P = .12$). Reference range for liver iron concentration, 0-36 $\mu\text{mol/g}$ dry weight.

Figure 19: Relation entre la ferritine sérique et l'âge dans la population norvégienne

D'après la figure 2 de Asberg [64]. Echelle des ordonnées logarithmique. Mesuré dans une population norvégienne lors d'un dépistage fondé sur des critères biochimiques au cours d'une enquête générale de santé (94191 habitants). Il manque dans son échantillon des femmes jeunes faiblement surchargées donc dans le cadran bas-gauche et des hommes fortement chargés et âgés donc dans le cadran haut-droit. L'âge moyen de la cohorte avant dépistage est de 49 ans. Le manque d'homme en dessous de 200 µg/L est lié au mode de sélection progressif des patients. On retrouve l'aspect biphasique avec une population mixte vu pour la CHF dans la

Figure 18 sans doute en raison des mêmes biais de sélection et d'interférence des surcharges secondaires. Les données d'Asberg relatives à la CHF ne sont pas illustrées dans l'article.

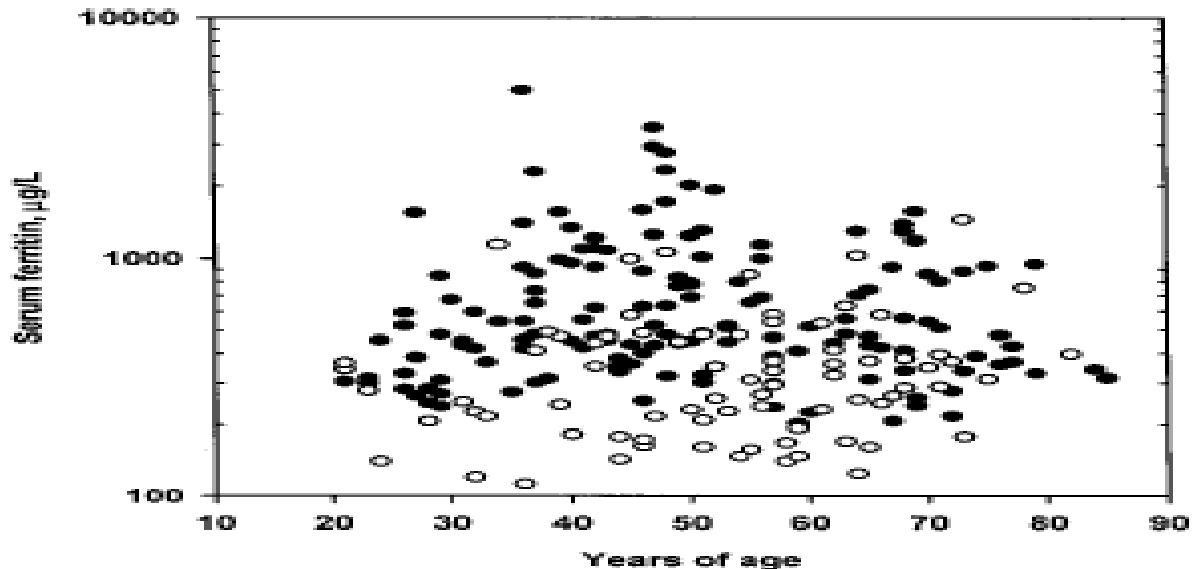


Fig. 2. Serum ferritin plotted against age for 228 persons with newly diagnosed HH homozygous for the C282Y mutation. The y-axis is logarithmic. (● Men, $n = 150$; ○ women, $n = 78$).

Figure 20: Variation des paramètres du bilan martial en fonction de l'âge en cas d'hémochromatose génétique.

D'après la figure 2 de Bezwoda [37]. Modèle générique d'après les interactions entre l'absorption du fer et le bilan martial. L'effet des autres facteurs n'est pas pris en compte (croissance, richesse alimentaire, sexe etc.) et il n'y a pas d'estimation précise des paramètres de la relation à l'âge. Par exemple, l'augmentation linéaire de l'absorption entre 0 et 15 ans alors que l'excrétion est quasi constante n'est pas vraiment fondée. De même l'égalité entre l'absorption et l'excrétion n'est pas démontrée (cela voudrait dire que tous les mécanismes de sortie du fer intestinal vers le sang sont complètement bloqués) et est contredite par le texte (absorption résiduelle de 1 mg/j). Il faut remarquer que ces études portent uniquement sur la sensibilité de l'absorption du fer non héminique.

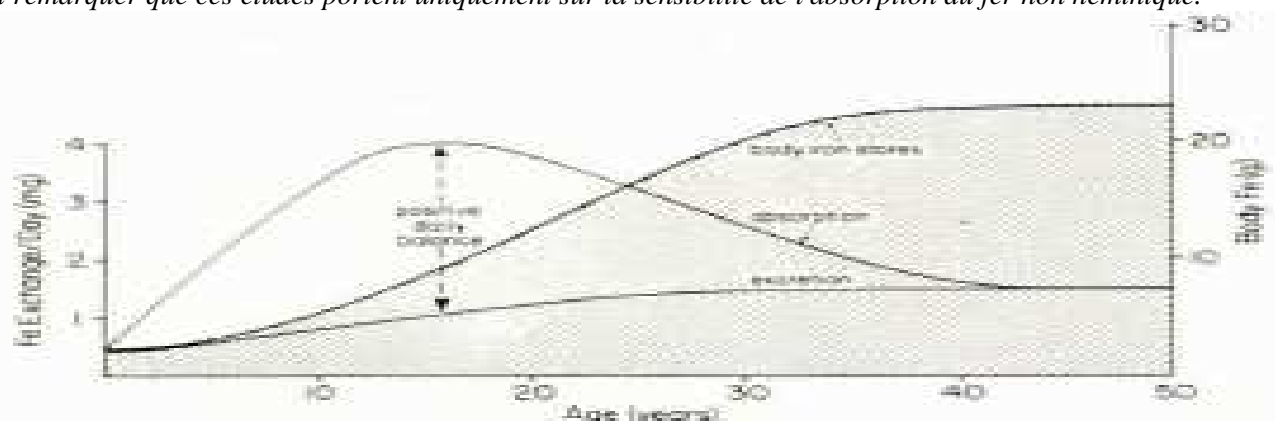


Fig. 2. A schematic and idealized representation of how the body iron content increases over the years in patients with idiopathic haemochromatosis. Note that the rate of iron absorption decreases as stores reach massive proportions, while the rate of iron excretion rises, but to a lesser extent. Eventually equilibration is reached, but by this time the body iron content is very large. When the initial absorption rate is considerably lower (e.g. in heterozygous subjects carrying the 'haemochromatotic' gene), equilibration would probably be reached before iron stores had become very large.

En conclusion, on ne dispose pas d'études permettant de quantifier l'accumulation du fer chez l'homozygote C282Y au-delà de 50 ans et il sera difficile de le faire puisque tous les homozygotes avec un potentiel de charge important auront atteint un niveau justifiant une désaturation. Celle-ci va ramener le métabolisme du fer à un "âge" antérieur empêchant de mesurer l'évolution tardive. Les autres ne représentent qu'une partie de la population et vont continuer à accumuler du fer puisque la boucle de rétroaction sur l'absorption ne sera pas activée. Il en reste que la vitesse d'accumulation du fer est éminemment variable à tout âge chez l'homozygote.

A.3.3.3.2 Apparition des signes cliniques

MacCune analyse l'effet de la charge chez 286 apparentés selon le fait que le probant soit un consultant (69) ou un donneur de sang (72) et le rang familial [152]. Tous ses patients sont des homozygotes C282Y. Les parents ont 21-23 ans de plus que les membres de la fratrie et la fratrie des consultants a 10 ans de plus que la fratrie des donneurs (43 ans) reflétant la différence d'âge des probants.

Les parents des consultants sont sous-représentés ce qui est lié probablement lié à l'âge (72 ans en moyenne). Il est possible que les parents "manquants" soient précisément les homozygotes décédés d'hémochromatose avant l'enquête et donc que la charge en fer des apparentés des consultants soit sous-estimée. Les nombres présentés ne permettent pas de confirmer cette hypothèse mais le laisse soupçonner car les homozygotes du groupe des apparentés des malades ont le même âge que leurs probants alors que ceux du groupe des donneurs de sang ont 7 ans de plus que leurs probants indiquant une sélection par l'âge au sein des familles. Dans la fratrie homozygote, la ferritine et le taux de saturation de la transferrine sont plus élevés dans le groupe des apparentés des consultants (+176 µg/L et +10%). Ils ont toutefois 3 ans de plus, ce qui leur laisse un peu plus de temps pour augmenter leur surcharge. Les apparentés du groupe des donneurs donnant eux-mêmes plus régulièrement leur sang avant la désaturation, il est difficile de comparer les AIR.

Il n'y a pas de différence dans les présentations cliniques chez les apparentés selon le génotype (59 homozygotes C282Y et 223 divers génotypes), mais il ne faut pas oublier que les probants homozygotes, qui ne sont pas décrits, sont plus nombreux (141) et que les parents âgés décédés ne sont pas non plus décrits. On peut donc en conclure que les apparentés contribuent peu à la pénétrance dans les études de cohorte ce qui explique l'observation de Beutler dans son étude de la patientèle de l'institut Kaiser [128, 184].

Whitlock évaluant l'intérêt d'un dépistage aux Etats-Unis en 2006 estime qu'au final, 10 à 33% des homozygotes C282Y devraient développer des formes clinique [144] après une dégradation de la situation martiale chez 38 à 52%. Cette estimation ne tient pas compte de l'effet du traitement.

Bulaj montre que chez les apparentés les signes cliniques apparaissent chez les hommes avant quarante ans mais que leur fréquence continue à augmenter après (Figure 21). Chez les femmes, les taux d'atteinte clinique restent beaucoup plus bas (moitié moindre) même après 50 ans. Il faudrait y ajouter les probants cliniquement atteints qui sont âgés de 51 ans quelque soit le sexe (ET= 13 ans). Les proportions d'atteintes cliniques chez les probants sont de 67% chez les hommes et 54% chez les femmes.

En l'absence d'alcoolisation, les premiers signes cliniques semblent être les douleurs articulaires qui évoluent doucement et inexorablement [71]. L'atteinte apparaît progressivement vers la trentaine mais potentiellement dès 20 ans [120] et devient de plus en plus fréquente jusqu'à la soixantaine (Figure 22). L'extension des lésions chez un même individu est citée mais pas précisément décrite. Dans la série étudiée par Sahinbegovic [119], l'atteinte articulaire survient en moyenne 9 ans avant le diagnostic soit à 40 ans. L'évolution vers des formes graves est liée au sexe féminin mais pas aux autres facteurs tels que l'alcoolisme, l'âge ou le poids. La pose de prothèse intervient entre 30 et 80 ans (moyenne 58 ans) soit 14 ans plus tôt que dans la population témoin [123].

Pour les 7 cas opérés de la cheville par Carlsson, le remplacement a eu lieu de 48 à 72 ans soit 1 à 48 ans après l'apparition des signes. La fréquence est de 30% à 75% selon les populations étudiées et le mode de diagnostic de l'arthropathie [125]. Toutefois, Bulaj trouve une fréquence des arthropathies bien moindre que celle des atteintes hépatiques aussi bien chez les probants atteints cliniquement que chez leurs apparentés [145]. Ceci n'est pas en faveur d'une apparition précoce de ces lésions, à moins qu'elles soient peu perceptibles. Cette observation est particulièrement intéressante car les sujets sont jeunes (41 et 46 ans). Les atteintes articulaires secondaires à l'âge sont alors peu fréquentes. Bien que l'étude soit réalisée dans l'Utah, on n'a pas d'information sur le degré d'alcoolisation des familles étudiées. Chez les apparentés, les signes cliniques sont présents pour des ferritines moyennes entre 812 et 1209 µg/L selon les groupes alors que les patients sans signes ont une moyenne de l'ordre de 400 µg/L.

Figure 21: Evolution de la surcharge en fonction de l'âge chez des apparentés.

D'après la table 3 de Bulaj [145]. On constate que la surcharge continue à augmenter au delà de 40 ans chez les hommes et 50 ans chez les femmes (cadre bleu) et que la proportion de malade augmente en parallèle chez ceux qui sont surchargés (cadre rose). Cette observation est importante car réalisée chez des homozygotes découverts lors de dépistages familiaux. Cela souligne le fait que la surcharge des cohortes recrutées selon des critères cliniques est l'objet d'un biais de sélection vis-à-vis de l'âge.

TABLE 3. DISEASE-RELATED CONDITIONS AND IRON OVERLOAD IN 214 CLINICALLY UNSELECTED HOMOZYGOUS RELATIVES OF PROBANDS, ACCORDING TO SEX AND AGE.

SEX AND AGE	TOTAL	IRON OVERLOAD		NO IRON OVERLOAD
		DISEASE-RELATED CONDITIONS	NO DISEASE-RELATED CONDITIONS	
		no. of subjects		
Male				
1-20 yr	11	1	4	6
21-40 yr	50	15	29	6
>40 yr	52	27	20	5
Female				
1-20 yr	8	1	3	4
21-50 yr	50	2	25	23
>50 yr	43	7	31	5

Ensuite vient l'atteinte cutanée se terminant par celle des phanères. A noter que dans les cas décrits d'atteinte cardiaque grave régressant au traitement, la mélanodermie est toujours signalée comme déjà installée sans qu'on sache laquelle des 2 est devenue flagrante la première, le signe d'appel étant l'insuffisance cardiaque (chapitre A.4.2.4).

Les atteintes hépatiques, cardiaques ou pancréatiques sont tardives. Le diabète semble survenir un peu plus tardivement que la cirrhose ce qui est confirmé par les différences de prévalence dans les enquêtes transversales. Toutefois le rôle des facteurs favorisant de la cirrhose ne peut être exclu. L'évolution cirrhotique dépend des autres facteurs de cirrhose présents, l'alcoolisme principalement. Dans la description de la cohorte franco-canadienne en 1997 avant l'avènement des tests génétiques, il est souligné que les formes d'appel hépatiques sont prédominantes surtout après 70 ans bien qu'elles puissent apparaître chez des trentenaires [71]. Powell estime à 20 ans le délai nécessaire pour voir apparaître la cirrhose après que la ferritine sérique ait atteint 500 µg/L. Il ne fait de biopsie que si la ferritine a dépassé ces 500 µg/L ou si il existe par ailleurs des signes d'appel d'une maladie hépatique [89]. Cela donne une indication sur le raccourcissement potentiel de la survie des patients et sur le délai pour passer de 500 à plus de 1000 µg/L (2500 en moyenne). Dans une étude spécifique sur la cirrhose fondée en partie sur les mêmes sujets, les patients atteints de fibrose n'ont que 3.3 ans de plus au diagnostic (44.4 contre 41.1) ce qui est inférieur aux écarts qu'avait notés Loréal. Toutefois seulement 38% des patients fibrotiques ont atteint le stade de la cirrhose [72]. L'explication de la différence vient de 2 faits : le mode de recrutement ne dépend pas que de l'avancement du stade de fibrose et deuxièmement, la vitesse d'augmentation de la ferritinémie dépend du sujet. Les 20 années d'évolution nécessaires estimées ne sont au mieux qu'une moyenne, la durée réelle étant très variable. C'est d'autant plus vrai que les facteurs qui accélèrent la surcharge en fer accélèrent aussi naturellement l'évolution des lésions (alcool, syndrome métabolique par exemple). Pour Fletcher, la cirrhose survient à 46.5 ans chez les buveurs excessifs et 7 ans plus tard chez les autres [68].

D'après Fracanzani, en 1998 chez les malades italiens, les hépatocarcinomes surviennent vers 58 ans en moyenne, soit 10 ans après le diagnostic lorsqu'une atteinte hépatique y était déjà manifeste [98]. Elmberg décrit une incidence des cancers du foie 4 fois plus élevée chez les hommes que les femmes (Figure 23), l'incidence relative étant particulièrement marquée entre 50 et 64 ans par rapport à la population générale [99].

Figure 22: Evolution du profil clinique selon l'âge de diagnostic.

D'après la figure 2 de Adams [71]. Le pourcentage d'atteinte clinique augmente progressivement mais est très stable pour la plupart des décades (barres noires= indemnes). A part pour la plus jeune tranche d'âge, seuls les arthropathies semblent clairement progresser (barre blanche). Le groupe étant essentiellement recruté sur des

critères phénotypiques, cela indique que l'incidence est plutôt constante avec l'âge, et donc que la prévalence doit augmenter lentement en raison du peu de létalité des formes clinique et de la prise en charge des cas dépistés.

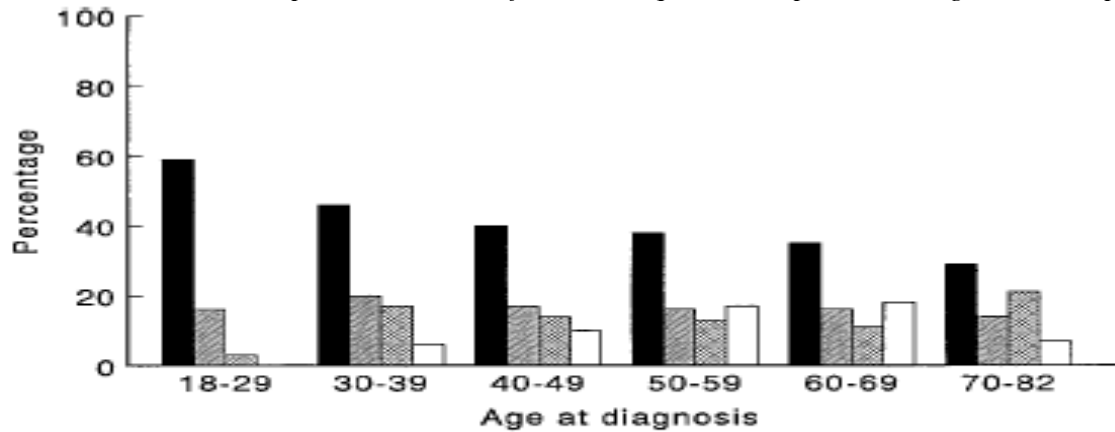


FIG. 2. Presenting clinical feature of hemochromatosis with respect to age at diagnosis. Incidental finding (■), fatigue (▨), liver disease (▩), arthritis (□). Age groups: 18 to 29 years (n = 47), 30 to 39 years (n = 58), 40 to 49 years (n = 103), 50 to 59 years (n = 94), 60 to 69 years (n = 86), and 70 to 82 years (n = 22).

Figure 23: Incidence des cancers du foie selon le sexe en fonction de la durée de suivi.

D'après la figure 2 de Elmgberg [99]. Les patients sont recrutés à 55.3 ans. On remarque que le taux d'incidence instantané semble constant sur 10-20 ans une fois passés les 3 premiers mois.

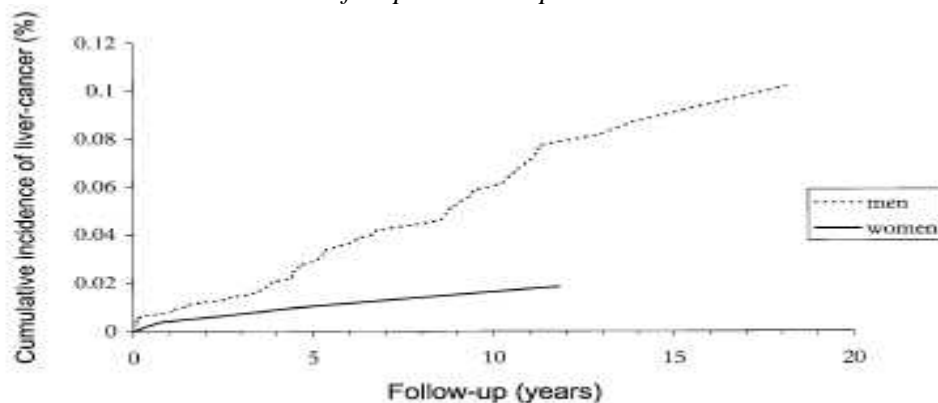


Figure 2. Cumulative incidence of liver cancer.

En 2006, MacClain étudie la glycémie chez les 422 homozygotes âgés de plus de 40 ans enregistrés de 1975 à 2000 par la clinique d'hématologie de l'université d'Utah [111]. Il choisit cette limite d'âge car il pense que le diabète n'apparaît pas avant. Parmi ceux-ci, 137 (32%) avaient bénéficié d'une glycémie à jeun au moment du diagnostic et 135 (32%) connaissait leur statut par des prélèvements antérieurs. Il indique que les patients diagnostiqués avec un diabète ont 2 ans de plus (53.7 ans) que ceux qui ont une altération simple du métabolisme du glucose qui eux même ont 4.5 ans de plus que ceux ayant une glycémie normale. La différence n'est pas significative, les effectifs des groupes sont faibles (7-9-14). Très peu de femmes atteignent le stade du diabète (il y a peu de sujets âgés dans son effectif).

La différence de 4 ans au lieu de 6,5 ans n'était pas significative non plus pour Buysschaert en 1997 avec des effectifs plus importants, mais plus jeunes et d'âge plus variable (52, 46 et 48 ±12 ans). La consommation excessive d'alcool est aussi beaucoup plus fréquente chez les diabétiques (40 au lieu de 24%), ce qui peut expliquer la plus faible différence d'âge [113].

Au bilan, même si l'évolution des signes cliniques est progressive, aucun schéma systématique ne peut être reconnu, les formes les plus courantes n'étant pas pour autant toujours présentes lorsque les formes moins fréquentes apparaissent. Cela explique la grande diversité des profils cliniques aussi bien chez les apparentés que chez les probands.

A.4 TRAITEMENT

A.4.1 Les pratiques

Sauf pour les patients présentant des contre-indications, le traitement est réalisé par des saignées à un rythme suffisamment intensif pour que la soustraction de fer par l'hémoglobine retirée soit supérieure au fer absorbé malgré le mécanisme de compensation de l'absorption lié à la carence artificiellement créée. Les principes ayant conduit à sa mise en place sont rappelés par Crosby dans un éditorial de 1986 [114]. Ce rythme ne doit toutefois entraîner qu'une anémie modérée, nécessitant un pilotage propre à chaque malade et à l'évolution de sa situation clinique. Actuellement 85.6% des patients des Etats-Unis reçoivent un traitement d'entretien [137]. Une étude internationale récente par auto-questionnaire informatisé indique que 80% des patients sont traités dans les 6 mois qui suivent le diagnostic [92], toutefois le mode de sélection de l'échantillon ne peut garantir sa représentativité.

En cas de contre-indication, on peut utiliser des chélateurs pour augmenter les pertes en fer mais ils provoquent des effets secondaires plus importants et ont leurs propres contre-indications [61, 142, 185]. Leur efficacité pour une désaturation complète reste limitée à des surcharges peu importantes : on cite 20 mg par jour de soustraction pour la desferrioxamine ce qui nécessite plus de 1000 jours de traitement continu pour une surcharge nette de 20 g soit le double du temps nécessaire pour les phlébotomies. Leur usage reste très minoritaire dans la prise en charge de l'hémochromatose (<5% entre 1996 et 2010 aux Etats-Unis [137]), d'autant plus que le sang obtenu lors des saignées est utilisable dans le cadre du don du sang. Toutefois, ils peuvent être combinés avec succès à la phlébotomie lorsque son usage est limité du fait d'une atteinte cardiaque et que la situation presse [132].

L'historique de la mise en place du traitement (1942) est rappelé par Crosby en 1986 qui en souligne la simplicité et l'efficacité [114] :

"...The arithmetic of hemochromatosis and its therapy is easy. Every milliliter of red blood cells (RBCs) contains 1 mg of iron. When one transfusion-unit of blood contains 200 mL of RBCs (hematocrit, 40%), the removal of five units gets rid of 1 g of iron. This iron, removed from the RBC mass, is replaced by transferring a gram of iron from the excess stores to the marrow to provide hemoglobin for the new RBCs. The removal of 2 units per week entails a loss of iron at the rate of 60 mg/d. If the patient can absorb from his diet as much as 10 mg/d, the net loss is 50 mg/d or about 18 g/y. A patient with clinically evident hemochromatosis usually has a body burden of 20 to 30 g of excess iron..."

Ses 8 commandements sont toujours valides même si les tests biochimiques recommandés ont évolué depuis (Figure 24).

Les protocoles de traitement utilisés aux USA sont décrits par MacDonnell et Felliti en 1999 ainsi qu'une estimation du coût à une époque où la confirmation génétique n'existait pas. Le traitement initial est fait au rythme de 1.3 L par mois pendant 13 mois en moyenne (300 mL hebdomadairement environ). Ce rythme est influencé par l'âge, le sexe, le motif d'appel et la sévérité des symptômes. Le traitement d'entretien est poursuivi au rythme de 500 mL tous les 2 mois. Le traitement de 50% des malades a lieu avant qu'ils aient des symptômes [10, 138, 186].

Un traitement similaire est décrit au Canada et aux USA en 2010 par Adams et Barton qui démarrent d'emblée avec 500 mL par semaine et ralentissent progressivement lorsque l'hémoglobininémie descend sous 11 g/L [73]. Ils utilisent des volumes plus modérés (250-400 mL) pour des personnes de plus faible complexion. La ferritinémie est contrôlée toutes les 4 séances puis à chaque fois lorsqu'elle descend sous les 200 µg/L. Le traitement déplétif est arrêté lorsque la ferritinémie atteint 50 µg/L. Le traitement n'est poursuivi que si le patient avait déjà des lésions ou des signes cliniques au moment du diagnostic sinon, la ferritinémie est vérifiée après 6 mois puis, si elle n'a pas augmenté, à une fréquence non précisée. Sinon le traitement est entretenu selon des modalités elles-aussi non quantifiées. Ramakrishna étudie les hétérozygotes composites C282Y-H63D au Canada. Il montre qu'il peut y avoir des lésions hépatiques avant d'avoir atteint les 1000 µg/L de ferritine et indique qu'il faut commencer le traitement avant dans un but préventif [187]. Toutefois, chez ces malades les lésions étant souvent associées à des causes secondaires, il propose de commencer par modifier le style de vie (alcool, obésité) et si cela n'améliore pas la situation, de commencer les saignées. Il ne précise pas ce qu'on fait si les habitudes restent en place.

Barry signale dans son étude de 1969 sur l'estimation de la surcharge en fer par un test différentiel à la ferrioxamine que le volume de saignée peut atteindre 600 mL mais que l'espacement hebdomadaire est allongé en fin de traitement à toutes les 2 à 4 semaines comme pour Adams [75].

Figure 24: Les huit préceptes du traitement d'après Crosby.

La prise en charge du patient doit être complète et sur le long terme. Crosby prend également en compte les aspects pratiques et économiques [114]. Peu d'éléments sont à modifier en 2013. A son époque, les malades étaient plus gravement atteints à la prise en charge que de nos jours.

CONSEILS 1986

1. When the diagnosis of hemochromatosis has been established, **never defer treatment** just because there is **no clinical** evidence of disease.
2. **Instruct the patient** in the rudiments of iron metabolism so that he can understand the basis of phlebotomy therapy. He should also understand the reason for your insisting on a **survey of all blood relatives**.
3. The **rate** at which blood is drawn, should be sufficient to maintain a **mild anemia**: hematocrit of 37% to 39%. The anemia stimulates the marrow to produce RBCs at a maximal rate. The **hematocrit is measured** before each phlebotomy; when it exceeds 40%, an additional phlebotomy may be scheduled. Most patients can tolerate the removal of two units each week. The **size of the unit** can be adjusted to the **size or frailty** of each patient.
4. It is **unnecessary** and expensive to measure plasma **iron** concentration and **ferritin** as a means of controlling the course of therapy. When the anemia becomes refractory, those tests may be used to establish whether the stores of iron are exhausted.
5. Each **unit of blood** removes about **80 g of protein**, 75% to 80% of it hemoglobin. When more than one or two units are taken each week, recommend that the patient **increase the dietary protein** accordingly. It is not economical to spend time and effort to separate and reinfuse the plasma protein.
6. Therapy should be **maintained for the lifetime** of the patient. After he has become iron deficient, four to six phlebotomies per year will prevent reaccumulation. Plasma **ferritin** concentration performed **yearly** can indicate in this situation that the amount of storage iron is in the normal range.
7. Iron **chelating** agents are **not often useful** to treat hemochromatosis. The parenteral injection is cumbersome and uncomfortable. The equipment and drug are expensive. However, when no veins are adequate for phlebotomy, chelation therapy may be necessary. **Iron-poor diet** is **not recommended**. It is an unappetizing nuisance for all the good it does: reducing the accumulation of iron by a few milligrams per day.
8. For **endocrine-deficiency** states **replacement therapy** is essential. Insulin is needed for the control of most diabetes. Steroids are also essential to treat the postmenopausal state, especially in amenorrheal young women, and in impotent young men. Testosterone may also increase the erythropoietic activity of the marrow, permitting more frequent phlebotomy.

REMARQUES 2013

Toujours d'actualité, le traitement est autant préventif que curatif.

Toujours d'actualité.

L'hématocrite est remplacé par l'hémoglobinémie qui précise le calcul du fer soustrait. Il n'est pas plus efficace de saigner 2 fois dans la semaine plutôt qu'un gros volume. L'importance de l'ajustement au contexte du patient permet également d'exploiter le concept d'IRI¹⁴.

Les coûts sont moins élevés de nos jours et il existe une utilité psychologique pour le malade qui voit les progrès. L'aggravation de l'anémie est parfois tardive.

La séparation du plasma est plus facile de nos jours dans des installations dédiées et cela peut être utile pour des patients fragiles. Le supplément protéique doit préférer l'origine végétale ou laitière.

La fréquence de la surveillance doit être adaptée à la capacité de surcharge du patient (IRI¹⁵) et la remontée de la saturation précède toujours l'augmentation de la ferritine

La question de la restriction alimentaire en fer pendant le traitement d'entretien se pose essentiellement en évitant les excès permanents comme dans la majorité des problèmes de diététique des maladies chroniques.

A l'époque, on ne connaissait pas l'érythropoïétine.

Powell décrit la pratique australienne qui consiste à désaturer les homozygotes qui ont plus de 500 µg/L de ferritine et une atteinte hépatique ou dont la ferritine augmente, ou ceux qui, initialement martialement stables et bas, se

¹⁴ Voir chapitre D.2

¹⁵ Voir chapitre D.2

mettent à se charger et à dépasser la normale. L'objectif est d'obtenir une ferritine $<20 \mu\text{g/L}$ ou une saturation $<15\%$ à l'aide de saignées hebdomadaires de 450 mL. Puis ils sont surveillés [72, 89].

Le traitement pratiqué en Suède est décrit par Olsson en 1997. Il est proche du nôtre dans son concept [40]. La désaturation effectuée, la ferritine sérique est entretenue à moins de $20 \mu\text{g/L}$ et la saturation de la transferrine à moins de 50% si possible, par des dons de sang, en espaçant plus ou moins les dons afin de maintenir l'hémoglobininémie supérieure à 14 g/L . Ces paramètres sont tous 3 déterminés à chaque don. Lorsque les dons ne sont pas possibles, le malade est saigné à l'hôpital.

En Belgique [113], 104/105 malades sont saignés jusqu'à ce que la ferritine atteigne un niveau "normal" puis suivent un traitement d'entretien. Le dernier malade est traité par un chélateur. Le détail du protocole n'est pas indiqué.

Depuis 2010, Adams et Barton exposent qu'on pourrait laisser réaccumuler le fer après la désaturation et provoquer des désaturations répétées après chaque pic, les lésions n'apparaissant que lorsque la ferritine dépasse les $1000 \mu\text{g/L}$ [73]. Ils ne démontrent pas l'efficacité de la méthode et la théorie ne tient pas compte :

- du nombre de saignées sur une longue période qui ne sera pas très différent alors qu'il est préférable pour un centre de transfusion sanguine d'avoir un flux régulier d'apport plutôt que des apports brutaux,
- de la toxicité liée à l'excès persistant de fer sérique et non au niveau de la ferritine. Il apparaît bien avant que la ferritine ne se soit élevée aussi haut. La ferritine n'est que le témoin de la durée de l'exposition et non de son intensité. Le protocole proposé ne réduirait que modérément la durée de présence d'une saturation élevée dans l'organisme (pendant la phase de désaturation et les quelques mois suivant, d'après notre expérience). On est face à un risque répété de microlésions non justifiées à chaque montée en charge,
- du fait qu'en pratique, les lésions hépatiques dépendent d'autres facteurs additionnels et qu'on ne peut se fonder sur la seule ferritine,
- de la plus grande difficulté du patient à accepter une série rapprochée de saignées de désaturation par rapport à des saignées épisodiques éventuellement couplées à des évaluations cliniques spécifiques ou non, déjà programmées,
- de l'effet perturbant pour le malade d'avoir en permanence une épée de Damoclès au dessus de son foie.

Le seul avantage modéré, est que du fait de la ferritinémie élevée, la quantité de fer intestinal admise dans l'organisme sera pondérée à la baisse. Dans notre expérience (voir D.2) la relation entre l'IRI et la ferritinémie montre que cela ne met en jeu que 10% de l'absorption sur le long terme, ce qui est du même ordre que la variation liée aux différences de digestibilité ou d'apport en fer en fonction des sources alimentaires.

D'un point de vue général, les conseils diététiques adjoints au traitement relèvent plutôt de la bonne hygiène de vie et du bon sens : bannir les suppléments en fer, ne pas prendre de vitamine C au moment des repas principaux, éviter le surpoids, ne pas abuser des viandes animales ou des œufs mais conserver une alimentation variée, éviter la consommation d'alcool. On les complète par les recommandations spécifiques liées aux organes déjà lésés le cas échéant. Cook calcule en 1990 que pour un homme non muté avec une ferritine stable de $100 \mu\text{g/L}$, lui donner une alimentation sans fer (parentérale artificielle par exemple) ne va épuiser son stock qu'au bout de 3 à 5 ans [25].

A.4.2 Les résultats

Le fer stocké semble plus facile à mobiliser en début d'accumulation (chez le jeune) d'après les résultats histologiques [181]. Toutefois Cook attire l'attention sur l'inutilité de descendre le niveau de ferritine en dessous de $10 \mu\text{g/L}$ car cela signe une carence en fer disponible [25]. Globalement, la fréquence des symptômes habituels diminue après le traitement de désaturation et retourne au niveau des patients dépistés mais dont on considère qu'il n'est pas nécessaire de les saigner (75-77% contre 94%) [92]. Dans l'enquête par auto-questionnaire relatée par MacDonnell [138], les patients déclarent qu'il a fallu en moyenne plus de 8 mois de traitement pour ressentir un effet lorsque celui-ci est sensible (86% des cas). L'amélioration spectaculaire des cas cliniques traités est signalé dès 1956 par Sewell (cité par Powell [188]).

Il y a peu d'études sur le niveau de charge organique en fer observé après traitement. Historiquement, cela était fait par biopsie ou par un test compliqué de chélation différentielle mais plus représentatif de la charge corporelle [75]. Les biopsies étaient évaluées semi-quantitativement par coloration ou par mesure chimiques plus coûteuse. L'étude de l'évolution de la charge en fer est donc liée en général à l'étude de l'évolution des lésions hépatiques (chapitre A.4.2.3). La plupart des études historiques ont été menées en l'absence de test génétique et ne sont donc que partiellement représentatives de l'hémochromatose HFE, à la mesure de la qualité de la sélection des patients. De nos jours, il est possible de le faire par IRM mais c'est peu pratiqué en routine. Aucun de ces tests n'est réalisé de façon systématique et donc le cas échéant uniquement dans une sous-population particulière où il existe des

indications. On connaît donc assez bien la relation entre l'AIR et la charge initiale mais pas la relation entre l'AIR et la diminution effective de la charge dans les différents organes.

Kelleher en 2004 étudie spécifiquement la réponse du duodénum à la saignée chez 33 hémochromatosiques dont 21 traités [11]. Il trouve que la production d'ARN codant pour la ferroportine et DMT1 n'est pas modifiée par l'homozygotie C282Y mais que les saignées augmentent la production de DMT1 et la captation du fer ferreux intraluminal comme lors des carences en fer, bien que leur niveau de ferritine sérique soit supérieur (114 µg/L contre "<20"). Ceci traduit l'effet partiel de la mutation HFE sur le métabolisme du fer, au moins au niveau intestinal [12].

L'efficacité du traitement sur la survie sera exposée dans la partie sur les travaux personnels (chapitre D.3.1)

A.4.2.1 Diabète

L'efficacité du traitement sur le diabète n'est pas démontrée en 1973 pour l'équipe australienne qui trouve que ni le niveau d'insuline, ni la sensibilité à l'insuline ne sont différents entre les patients traités et non-traités par les saignées [112]. Il s'agit toutefois d'un petit échantillon de 21 patients avec initialement une intolérance au glucose. Un seul des patients contrôlé avant et après les saignées a vu sa situation s'améliorer alors qu'historiquement pour des formes plus graves, le diabète semble être amélioré [188], ce que laissent également entendre les études sur la survie (voir le chapitre C.2.1.2).

Buysschaert a suivi pendant 6 ans en moyenne les 18 malades traités par insuline parmi les 44 diabétiques [113]. Ils sont tous saignés régulièrement afin de maintenir leur ferritine à un niveau "normal". Il évalue l'effet sur les besoins en insuline au terme de ce traitement. Il ne trouve pas de différence, la plupart de ceux traités à l'insuline sont ceux qui ont une cirrhose concomitante. Ceci ne permet pas de résoudre la question des rôles respectifs de la sous-production d'insuline et de la résistance à l'insuline. Les autres effets ne sont pas mentionnés.

En 2004, Pietrangelo considère que les résultats ne sont pas probants lorsque le diabète est installé [17].

A.4.2.2 Atteinte Ostéo-articulaire

Les 199 malades étudiés par Sahinbegovic ont été saignés pour 91% d'entre eux, avec en moyenne 51 soustractions. Le détail du protocole n'est pas connu mais 11% de la cohorte étaient atteints de mutations mineures ou hétérozygotes [119]. 14% des 132 patients traités constatent une amélioration des douleurs articulaires alors que 20% constatent une apparition ou une aggravation. 16% ont dû recevoir une prothèse articulaire en dépit du traitement. L'observation d'un odds-ratio de 9 indique que l'évolution est au moins en partie liée au statut hémochromatosique. Toutefois il ne peut être exclu qu'une fois les lésions installées, leur évolution devienne moins dépendante de la charge en fer que des facteurs habituels de vieillissement des articulations modifiées.

Dans son étude sur le lien entre les niveaux d'hormone parathyroïdienne (PTH) et la surcharge en fer hémochromatosique, Pawlotsky montre que la hausse de niveau de PTH 44-68 est plus faible chez les malades traités que non traités mais la différence n'est pas significative [130]. Toutefois, l'efficacité du traitement sur les arthralgies reste à évaluer, les résultats des études disponibles sont contradictoires [17, 73]. Aucune étude ne s'est attachée précisément à mesurer ce phénomène de façon rigoureuse, sans doute en raison de la longue durée nécessaire et de la fréquence des pathologies intercurrentes à éliminer.

Il existe un consensus empirique pour dire que le traitement a peu d'efficacité sur les atteintes ostéo-articulaires mais le niveau de preuve apporté est faible, indirect ou très ancien le plus souvent.

A.4.2.3 Fibrose - Cirrhose

Les atteintes histologiques de cirrhose sont réversibles par la saignée selon une revue de synthèse canadienne de 1967 [61] citant Knauer en 1965 à propos d'une observation et Weintraub en 1966 [189]. Cette dernière étude reste citée par Crosby en 1986 avec d'autres cas [114, 190]. Toutefois, Blumberg signale en 1988 un cas de réversion de cirrhose mais qui développa par la suite un carcinome hépatique [191]. Depuis, Falize a pu établir une prédiction de la régression de la fibrose d'un stade F4 vers un stade F2 ou moindre [156]. La régression des lésions est également observée par Powell en 2006 chez 25 des 332 sujets étudiés, choisis pour la persistance des signes hépatiques après le traitement [89]. Les 20 sujets non alcooliques (<60 g/j) voient leur score s'améliorer sauf le seul avec des lésions initiales au stade F4. Comme Falize l'avait décrit, la régression peut passer du stade F3 au stade F0 dans la moitié des cas (Figure 25). Olsson suit des patients âgés de plus de 40 ans dont le taux sérique d'ALAT^{xvii} est élevé [192]. Il observe que la cytolyse se normalise après les saignées et qu'il existe une bonne corrélation entre la ferritine et le taux d'ALAT.

Cette régression des lésions hépatiques largement décrite lors de la saignée n'est donc pas systématique surtout en cas de cirrhose et dépend du degré d'avancement des lésions [79, 156, 181, 193-195]. En particulier, lorsque le

traitement est initié alors qu'un cancer hépatocellulaire est déjà installé, il n'est pas toujours possible de mener le traitement à son terme. Une greffe peut alors être une solution.

Figure 25: Régression des lésions histologiques du foie après phlébotomie.

D'après la figure 4 de Powell [89] à propos d'un panel de 20 sujets non buveurs d'alcool cliniquement sélectionnés comme "résistant" à la phlébotomie. Tous les stades régressent sauf le stade 4. La baisse est d'au moins 2 stades sauf pour le stade 1 pour lesquels c'est impossible. Les résultats des 5 buveurs sont moins intéressants mais non détaillés dans l'article.

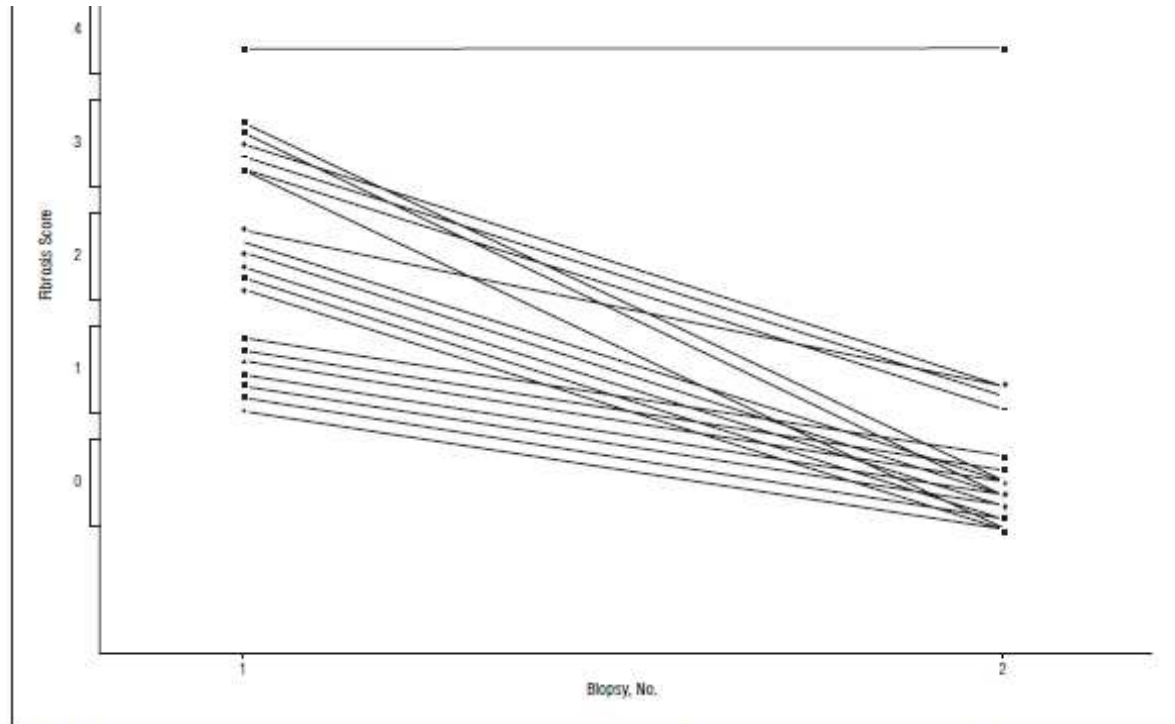


Figure 4. Reduction in fibrosis following phlebotomy therapy. Twenty-five subjects underwent a second liver biopsy after phlebotomy. Five subjects were excluded from analysis owing to significant alcohol intake (>60 g/d). In the remaining 20 subjects, the fibrosis score improved significantly following removal of iron by phlebotomy except where cirrhosis was present.

L'efficacité préventive de la saignée est aussi démontrée indirectement dans l'étude d'Edward chez des donneurs de sang [146]. Identifiant les personnes avec des critères strictes permettant d'éliminer une partie des surcharges non génétiques (saturation >62% par exemple) et se fiant à des études familiales couplées au typage HLA, il observe bien une surcharge en fer dans les biopsies mais pas de lésions du parenchyme hépatique. Un autre argument pour l'effet protecteur de la saignée sur la fibrose et le passage fibrose vers cirrhose est la nettement plus faible prévalence de ces affections chez la femme, en particulier lorsqu'on dépiste dans la population sur des critères ne dépendant pas des signes cliniques (voir par exemple Bulaj [145]). Adams indique qu'il est plus facile de mobiliser le fer par les phlébotomies en présence de cirrhose [79].

A.4.2.4 Atteinte cardiaque

Les auteurs remarquent que les fonctions cardiaques s'améliorent rapidement avec le traitement et peuvent retourner à la normale même d'un point de vue électrocardiographique [61, 107, 188, 196].

Chez 2 malades hémochromatosiques atteints d'insuffisance cardiaque suite à un infarctus, Carpenter observe, comme Evans 54 ans avant, une forte réduction de la charge en fer du myocarde après 3 ans de saignées [105]. Toutefois on ignore le détail du traitement et aucun témoin ne permet de faire la part de l'évolution naturelle de la maladie lors du traitement de l'infarctus. Cette tendance est en accord avec les données d'Olson qui ne voit pas de surcharge en fer du myocarde lors d'autopsie de patients hémochromatosiques lorsque ceux-ci ont été saignés [110]. Toutefois, si l'insuffisance cardiaque a provoqué des fibroses dans d'autres organes du fait de la stase, ces lésions ne régressent pas du simple fait de la saignée [196].

A.4.2.5 Bien être et état général.

D'un point de vue global, le ressenti des patients est bon aussi bien sur l'efficacité (76% d'amélioration) que sur l'acceptabilité (Mainous [137], Ramakrishna [187], Brissot [92]). Toutefois, cette dernière étude nous indique qu'il faut prendre ces chiffres avec un recul certain : la différence d'utilité de la saignée perçue par les malades traités et

non traités n'est pas significative. L'amélioration de la fatigue est rapide au déclenchement du traitement, même sans désaturation, et lors d'atteintes organiques graves [196].

MacDonnell fait une enquête par auto-questionnaire en 1996-1997 [138] et contacte 3562 patients atteints d'hémochromatose cliniquement, biochimiquement ou d'après une enquête familiale (Australie, Canada, Etats-Unis, Royaumes Unis) dont 2851 répondent qu'ils sont traités.

Figure 26: Amélioration des signes cliniques chez l'hémochromatosique après désaturation.

D'après la table 2 de MacDonnell [138], résultats obtenus par autoquestionnaire chez des patients pris en charge avant les tests génétiques. Il est difficile de faire la part de la progression en âge ou de l'inefficacité du traitement dans les aggravations (cercle bleu). Pour certaines améliorations : comme la dépression, le rôle des thérapies adjuvantes devrait être pris en compte comparativement à des témoins (cercle rose). Noter qu'en général, pour 50% des cas, la situation est déclarée inchangée. Le contraste le plus flagrant est celui de la mélanodermie (14 fois plus d'améliorations, flèche orange).

Table 2. Prevalence of Selected Signs or Symptoms and Response to Treatment in 2,851 Patients with Hemochromatosis Treated with Phlebotomy

Symptom	Reported Sign or Symptom, Number (percent)	Improved with Therapy, Number (percent)	Worse despite Therapy, Number (percent)
Extreme fatigue	1,296 (45.5)	705 (54.4)	223 (17.2)
Joint pain	1,241 (43.5)	115 (9.2)	422 (34.0)
Impotence or loss of libido	735 (25.8)	93 (12.7)	204 (27.8)
Skin bronzing	733 (25.7)	431 (58.8)	30 (4.1)
Heart fluttering	679 (23.8)	42 (6.2)	69 (10.1)
Depression	592 (20.8)	242 (40.8)	61 (10.3)
Abdominal pain	578 (20.3)	129 (22.3)	69 (11.9)

D'après ses explications, tous ne sont pas atteints d'hémochromatose génétique de type HFE (surcharge après supplémentation en fer par exemple). Le ressenti d'amélioration (86%) dépend des symptômes initialement présents (Figure 26). L'amélioration est sensible sur la fatigue, la dépression psychique et la mélanodermie. Les mêmes éléments sont retrouvés en 2011 chez 210 patients diagnostiqués après 1996 [92]. A l'effet direct des saignées, il peut s'ajouter un effet de prise en charge des malades pour ces symptômes ou par effet placebo et des conseils d'hygiène. Les douleurs articulaires et la perte de libido sont les symptômes qui s'aggravent le plus fréquemment mais il faut tenir compte du vieillissement simultané. Les personnes décédées n'ayant évidemment pas répondu, il est donc possible que l'effet du traitement soit surestimé.

A.4.2.6 Autres

L'efficacité sur l'hypogonadisme est citée mais semble dépendre de l'atteinte hypophysaire ou gonadique et du niveau de fibrose [197]. Pietrangelo considère que comme pour le diabète, les résultats ne sont pas probants lorsque l'hypogonadisme est installé [17]. Pour évaluer l'effet potentiel du traitement, il faudrait sans doute tenir compte des effets de l'âge tardif du diagnostic, de la maîtrise de la consommation alcoolique et de la présence d'un syndrome métabolique.

L'effet sur la pigmentation cutanée est irrégulier mais le mieux perçu [138, 196].

On peut prendre comme exemple de l'efficacité du traitement d'entretien les dons réguliers effectués par les patients d'Edwards [146]. Il choisit une population avec une saturation de la transferrine élevée parmi les donneurs de sang. Une forte proportion d'entre eux se sont révélés par la suite avoir une homozygotie C282Y. Il n'y a pas eu de traitement de désaturation à proprement parler mais on constate que les dons du sang démarrés précocement réussissent à maintenir une ferritine sérique "acceptable". Toutefois certains individus restent surchargés (coefficient de variation $\geq 100\%$) aussi bien chez les hommes que les femmes (Figure 27). Il aurait été possible de les faire bénéficier d'un traitement de désaturation plus intense.

Le traitement entraîne également une régression des lésions hépatiques et du diabète chez l'hétérozygote composite dont le mécanisme de surcharge est comparable [187]. Toutefois les auteurs ne précisent pas le niveau initial des perturbations et le degré de gain obtenu.

Figure 27: Relation entre dons du sang et ferritine sérique en fonction de l'âge.

D'après la table 2 de Edwards [146]. Le nombre moyen de saignées des femmes est très inférieur pour des niveaux de ferritine équivalents (atteint chez les femmes de plus de 50 ans, pointillé vert) ou faibles surtout chez les jeunes. Les coefficients de variation sont proches quels que soient la tranche d'âge ou le sexe. Les femmes entretiennent leur niveau de ferritine sur une longue durée avec des rythmes de dons très inférieurs aux hommes (traits roses). On fait l'hypothèse que les différentes tranches d'âge sont des populations comparables vu le peu de sélection à l'inclusion. En fait il existe le même biais que dans les bilans au diagnostic dans les cohortes cliniques : les patients qui augmentent lentement leur saturation constituent une part plus importante des groupes âgés.

TABLE 2. Serum Ferritin Concentration by Age and Sex in 634 Blood Donors with a Screening %Tf Sat of 50 or Greater

Age	n	Ferritin (ng/ml) ^a	Standard Deviation	Previous Blood Donations ^a
Males				
17-30	242	63	48	4
31-40	91	97	87	6
41-50	35	69	96	21
51-60	27	64	75	25
61-70	10	45	37	38
Females				
17-30	152	26	30	4
31-40	45	33	30	4
41-50	19	28	22	9
51-60	12	60	50	9
61-70	1	100	—	3

^a Mean value.

Au bilan, le traitement est apprécié des malades et l'effet est rapide sur l'apathie. On sait que les lésions hépatiques, cardiaques et diabétiques peuvent régresser en diminuant la surcharge en fer. Il ne semble pas que les lésions cutanées soient prévenues ou bloquées par le traitement.

B BASE LOGIFER

B.1 LES PATIENTS

La cohorte LOGIFER a été créée en 1989 par le CDFH^{xviii} du CHU de Rennes à partir de son fichier. Par la suite, les cas référés au centre national de référence des surcharges en fer d'origine génétique, situé également à Rennes, y ont été intégrés.

Il s'agit d'une cohorte de patients d'origines diverses :

- des consultants pour des troubles rattachés à l'hémochromatose (probants),
- des patients dont la surcharge a été découverte lors de l'exploration d'autres pathologies (probants),
- des personnes identifiées au travers de dépistages systématiques génotypiques ou phénotypiques (probants) [198, 199],
- des personnes dont la mutation a été mise en évidence lors d'un dépistage familial autour d'un probant (apparentés).

La base informatique est désormais gérée par le service informatique du CHU qui a repris la version DB4¹⁶ du CDFH en 2004. Elle est déclarée à la CNIL^{xix} et agréée par elle. Les patients sont informés de leur inscription et signent un consentement à la recherche à partir des données. Les données sont codées à partir des dossiers médicaux par un médecin ou un étudiant en médecine puis saisies 2 fois afin d'assurer une sécurité à la saisie. Des valeurs extrêmes de vraisemblance ont été introduites chaque fois que c'est possible afin de compléter cette sécurité. Des indicateurs sont calculés afin de vérifier la cohérence de l'ensemble (glycémie par rapport au diabète, recalcul des coefficients hématologiques etc.).

Il n'existe pas de date d'inclusion enregistrée dans la base. Les dates d'inclusion ou de saisie des données peuvent être décalées de plusieurs années par rapport à la date de diagnostic en fonction du mode d'entrée dans la cohorte.

Les patients ont été systématiquement génotypés vis-à-vis de la mutation C282Y à partir de 1996. Les patients inclus auparavant ont été génotypés rétrospectivement à partir de prélèvements disponibles, lors de visites de suivi ou à partir des études familiales. Toutefois, il n'a pas été possible de s'en assurer pour tous et environ 10% de ceux considérés comme homozygotes C282Y pour cette période d'inclusion le sont uniquement sur des critères

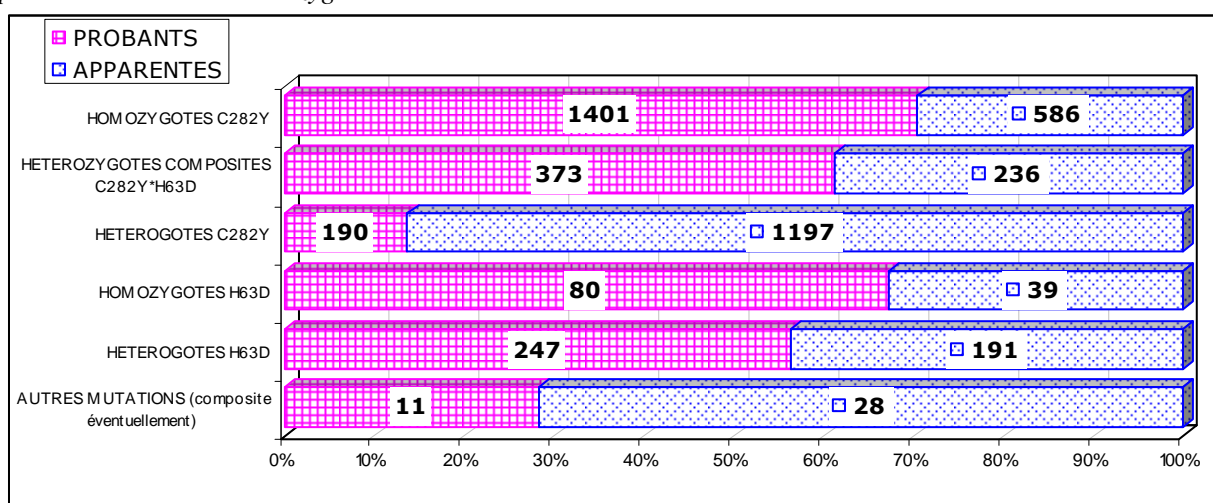
¹⁶ DB4: logiciel Dbase 4, édité par la société Borland (Austin, Texas, USA).

phénotypiques et HLA. On pense que ce classement est exact dans au moins 90% des cas [200]. Les valeurs antérieures sont mises à jour au fur et à mesure de l'évolution des dossiers ou des compléments d'information apportés par les malades ou leurs médecins.

Le 2 novembre 2012, la base incluait 11951 patients soit 3244 probants et 8707 apparentés. Une partie des personnes incluses dans la base car identifiées par l'enquête familiale ne se sont pas présentées pour un bilan clinique ou génétique, ou du moins, n'ont pas transmis leurs données. Le génotype est connu pour 5864 patients et les résultats significatifs sont indiqués dans la Figure 28. Certains patients parmi les probants souffrent en fait de surcharge secondaire ou de pathologie héréditaire mais dont l'origine n'est pas démontrée. Les enquêtes familiales n'étant habituellement pas réalisées en présence d'un probant homozygote H63D, cet allèle est sous-représenté chez les apparentés.

Figure 28: Fréquences de génotypes dans la base LOGIFER en novembre 2012.

Parmi les patients, 1324 n'ont aucune mutation remarquable et 70% des apparentés ne sont pas génotypés. 2302 anomalies génétiques sont répertoriées chez les probants et 2277 chez les apparentés. L'axe des abscisses correspond au pourcentage de la catégorie de mutation représentée par le type de patient. Les effectifs correspondants sont indiqués dans le barreau. La majorité sont des homozygotes C282Y : 1987/4579. On note la forte représentation des apparentés parmi les hétérozygotes C282Y alors que pour les composites, la situation est proche de celle des homozygotes.



B.2 LE CONTENU

Le fichier comporte 2 modules principaux, un sur la situation clinique des patients et son évolution, l'autre pour l'enregistrement des carnets de saignées. Le contenu des enregistrements varie au cours du temps en fonction de l'évolution des connaissances, de la disponibilité des tests et des besoins des études. Des modules annexes permettent de gérer les enquêtes familiales, les courriers, de faire des extractions et de rechercher des malades particuliers. Des copies des écrans de présentation sont disponibles en annexe.

B.2.1 MODULE GENERAL

Ce module décrit la connaissance qu'on a du malade au moment où le diagnostic d'hémochromatose génétique est porté. Il comporte plusieurs pages¹⁷:

- Identité du patient et coordonnées du médecin référent, date et mode de diagnostic.
- Arbre familial.
- Génotype: nature et date d'obtention.
- Bilan clinique et examens complémentaires par type d'atteinte.
- Bilan biochimique.
- Bilan martial dont les résultats du traitement d'attaque.
- Bilan épidémiologique, mode de vie, facteurs d'exposition internes ou externes pouvant perturber le bilan martial ou ses paramètres.

¹⁷ Voir le détail des pages en annexe.

- Suivi biochimique post diagnostic et devenir du patient (1 feuille par date de bilan significatif). Toutefois, seule la dernière page de suivi est accessible en routine. Les autres ne peuvent être retrouvées qu'avec un programme d'interrogation de la base de données écrit spécifiquement pour la demande.

La date de diagnostic est un élément complexe à déterminer, surtout quand le patient a consulté plusieurs médecins ou n'est jamais venu à la consultation de l'hôpital Pontchaillou :

- date de la première consultation pour un symptôme rapporté à l'hémochromatose mais on sait qu'ils sont peu spécifiques, et de plus le diagnostic peut très bien ne pas avoir été posé à l'époque.
- date du premier bilan biochimique montrant la surcharge en fer, mais tous les paramètres pertinents ne sont pas forcément mesurés ensemble,
- date du diagnostic génétique mais souvent retardé, surtout pour les patients anciens,
- date du prélèvement ou du résultat (plus facile à connaître, surtout pour des prélèvements transmis ou en sérothèque),
- Date du courrier du médecin établissant le diagnostic...

De plus, lors de l'évolution du dossier, la connaissance du passé peut évoluer par exhumation d'anciennes informations qui n'avait pas forcément été correctement interprétées ou remémorées. Or beaucoup d'éléments d'analyse en dépendent (pénétrance, calcul d'index relatif à l'âge, vitesse d'évolution, comparaisons avec d'autres patients et les témoins etc.).

B.2.2 MODULE SAIGNEE

Ce module permet d'intégrer le carnet de suivi des saignées dans la base de données à chaque événement. Il est utilisé aussi bien pour les malades saignés dans la consultation spécialisée du CHU que pour ceux qui sont suivis ailleurs mais transmettent leur carnet de saignées.

Une ligne d'enregistrement est ouverte à chaque saignée ou consultation de suivi du traitement. Outre la date et l'heure, le volume de saignée, les paramètres chimiques et hématologiques de base sont enregistrés lorsqu'ils ont été mesurés : hémoglobémie, hématie, hématocrite, fer sérique, saturation de la transferrine, ferritine et alpha-foetoprotéine lorsque la clinique l'indique. On connaît également le nom des intervenants et les conclusions de l'examen médical relativement au traitement ou des remarques sur l'état médical du patient. On sait également si une échographie a été réalisée.

Récemment, le poids est également suivi annuellement.

L'outil de recherche ne permet que d'afficher le graphique de suivi d'un individu avec les paramètres biochimiques de base et la quantité cumulée de sang soustrait. Cet outil ne différencie pas la phase de désaturation de la phase d'entretien et ne permet pas le calcul du gramme de fer.e

On peut exporter les données vers un tableur.

C QUESTIONNEMENTS SUR LA PRISE EN CHARGE

L'intérêt d'un dépistage des patients, voir d'établir un diagnostic, dépend de ses objectifs et des caractéristiques de la maladie à l'échelle d'une population.

Il y a toujours un intérêt scientifique à connaître l'état de santé mais qui n'est jamais dominant pour déterminer un dépistage généralisé à une grande population. L'échelle à laquelle est pratiqué le dépistage n'est alors qu'un outil de fiabilisation de la recherche effectuée.

Plus généralement, on se contente d'estimer la gravité des effets et son impact sur la survie de la population affectée et on s'intéresse aux perspectives de gains attendus du traitement afin de juger des stratégies optimales techniquement et économiquement. De plus la connaissance de ces caractéristiques permet d'informer le patient de son état et de l'éclairer sur les décisions à prendre pour sa vie personnelle.

Contribuer à l'étude de ce phénomène est le cadre dans lequel s'inscrivent les recherches qui sont l'objet de cette thèse.

C.1 IMPORTANCE DES EFFETS PATHOGENES

Face à une atteinte chronique se développant progressivement et relativement peu létale, les altérations de la qualité de vie prennent le dessus en termes d'impact pour le malade. Malheureusement, aucune étude quantitative n'est publiée actuellement sur l'hémochromatose permettant de pondérer la durée de vie par le handicap très variable créé au fur et à mesure de l'apparition des différents signes. Il faut en plus tenir compte de la méconnaissance qui existe toujours sur la pénétrance de la maladie et ses facteurs d'expression.

Cette situation rend importante la prise en charge globale du patient, psychologiquement et socialement, afin de limiter le cumul de facteurs primaires et secondaires de surcharge en fer ou d'atteinte hépatique. Cette approche est d'autant plus importante qu'il est possible faire un diagnostic à tout âge.

Les différentes méthodes de dépistage permettent d'intervenir de façon plus ou moins précoce et donc potentiellement de modifier l'évolution de la maladie. Conjointement à l'établissement du diagnostic initial d'hémochromatose génétique, elles peuvent permettre de prévoir ou suivre l'évolution de la surcharge, conjointement à des paramètres complémentaires (mesure de l'atteinte hépatique par exemple).

Face à l'impact de la maladie, il faut mettre en balance l'effet du traitement, à la fois en ce qui concerne l'amélioration des signes (voir chapitre A.4.2) ou leur non apparition en cas de prise en charge précoce, et d'autre part les inconvénients du traitement. Les effets secondaires sont assez réduits pour la saignée (voir le chapitre A.4). La contrainte sur la qualité de vie se pose en termes d'organisation et de lassitude à la longue, une souplesse de protocole étant possible (voir le chapitre D.2.4 sur l'IRI).

Le traitement étant plutôt inoffensif et biochimiquement efficace, la plupart des effets courants d'une gravité modérée, le thème principal abordé dans la littérature se réduit à la réduction de l'espérance de vie due à l'hémochromatose HFE.

C.2 SURVIE DES HEMOCHROMATOSIQUES

C.2.1 Résultats historiques

Neuf études ont été publiées à propos de la survie des patients mutés C282Y avec parfois des mises à jour [96, 103, 147, 151, 201-209]. Leurs caractéristiques sont précisées dans le Tableau 1. Ce chapitre sera fondé sur la comparaison des courbes publiées et les enseignements qu'on peut en tirer sur les effets de l'hémochromatose HFE traditionnelle.

Tableau 1: Listes des études de survie publiées concernant l'hémochromatose HFE.

Elles sont classées par date de publication [96, 103, 147, 151, 201-209]. Les principales caractéristiques utiles pour l'exploitation de ces courbes sont détaillées : périodes de recrutement des patients, définition de l'hémochromatose et source de recrutement, nombre de personnes suivies. Crook ne définit pas clairement comment ses patients sont identifiés (présence d'un code dans le dossier informatique du patient). Certaines équipes ont publié des mises à jour.

Article	année	période recrutement	pays	type étude	Contexte	nb	définition HC
Niederlau / Stromeyer	1988-1996	1947-1991	Allemagne	exposé non exposé	centre de référence	251	clinique
Yang	1998	1979-1992	USA	cohorte	population	4858	cause décès
Milman	2001	1948-1985	Danemark	cohorte	consultation hopitaux + registre maladie	158/179	clinique ou biochimique
Fracanzani	2001	1975-1996	Italie Milan	exposé non exposé	centre de référence	230	quantité fer
Adams / Wojcik	1991-2002	1958-1999	Canada Ontario	exposé non exposé	centre de référence	277	clinique + dépistage génétique
Beaton	2006	1972-2004	Canada Ontario	cohorte	centre de référence (cf adams)	95	cirrhose + surcharge + génotype ou famille
Crooks	2009	1987-2002	Grande Bretagne	exposé non exposé	médecine de ville	501	clinique ?
Barton	2010	1967-2010	USA Alabama	cohorte	centre de référence	212	clinique + dépistage génétique
Fargion / Fracanzani	1992-2010	1971-1990 1977-2007	Italie Milan	cohorte	centre de référence	338	clinique + "HFE"

C.2.1.1 Survie globale

Yang étudie les certificats de décès aux Etats-Unis (Figure 29). Il mesure les taux de mortalité pour hémochromatose par âge. Il constate un décalage de 10 ans entre les hommes et les femmes (double flèche horizontale orange Figure 29 A) et une mortalité double à 60 ans chez les "blancs" par rapport aux "non blancs" (flèche croisée orange Figure 29 B). Le biais est évident du fait de la mortalité importante observée chez les nouveau-nés (de l'ordre de celle observée à 45 ans, double flèche verticale orange) et de l'inversion des taux de mortalité entre les nouveau-nés et les adultes selon la "couleur de la peau" : ses critères de diagnostic ne sont pas

spécifiques de l'hémochromatose HFE même si elle est la principale responsable d'hémochromatose génétique aux Etats-Unis. Cette conclusion est renforcée par son observation d'une augmentation de la mortalité tous les ans dans les 2 sexes et quelle que soit la race, après prise en compte de l'âge. Entre 1979 et 1992, l'écart de mortalité entre les hommes et les femmes passe de 0.7 à 1.2 par million (double flèche verticale orange, Figure 29 A).

Figure 29: Mortalité liée à l'hémochromatose en fonction de l'âge aux USA.

D'après la figure 2 de Yang [151], l'hémochromatose est définie d'après les mentions du certificat de décès. Coté gauche figure A, différence selon le sexe, à droite, figure B, différence selon la race déclarée. Commentaires dans le texte.

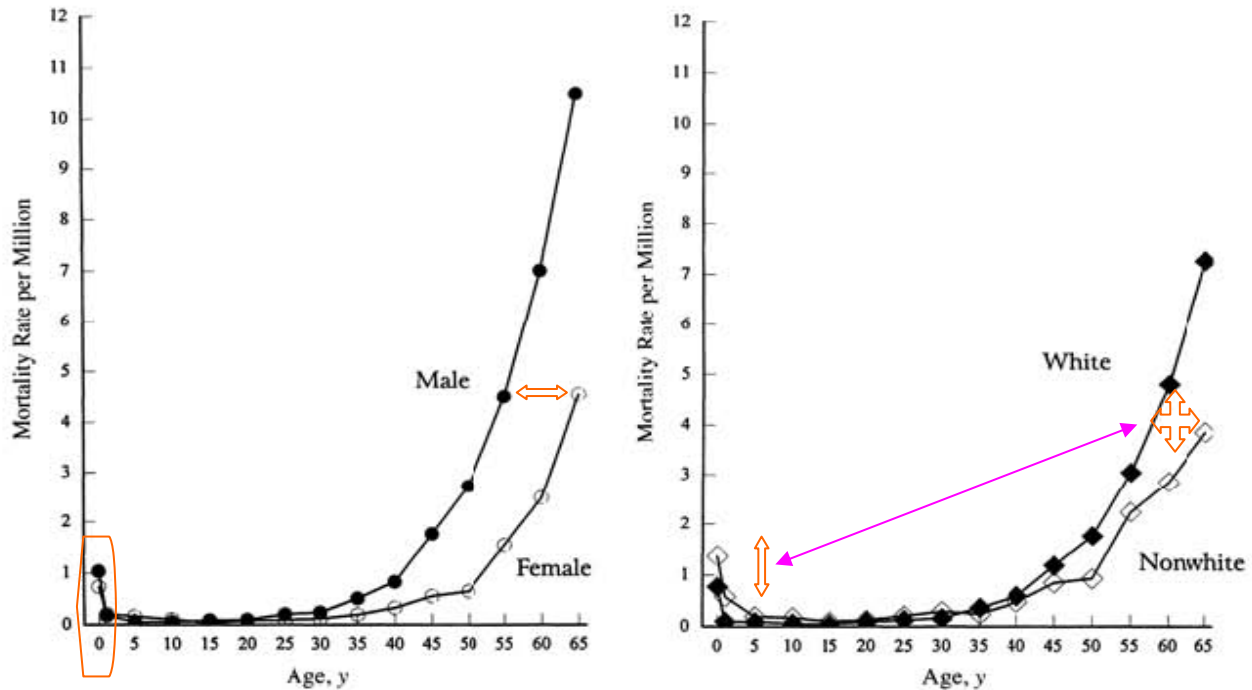


Figure 2. Age-specific rate of hemochromatosis-associated death by sex (left) and ethnic group (right). Multiple-Cause Mortality Files, United States, 1979 to 1992.

Figure 30: Mortalité liée à l'hémochromatose selon l'année de décès aux USA.

D'après la figure 1 de Yang [151], l'hémochromatose est définie d'après les mentions du certificat de décès. Coté gauche figure A, différence selon le sexe, à droite, figure B, différence selon la race déclarée. Commentaires dans le texte.

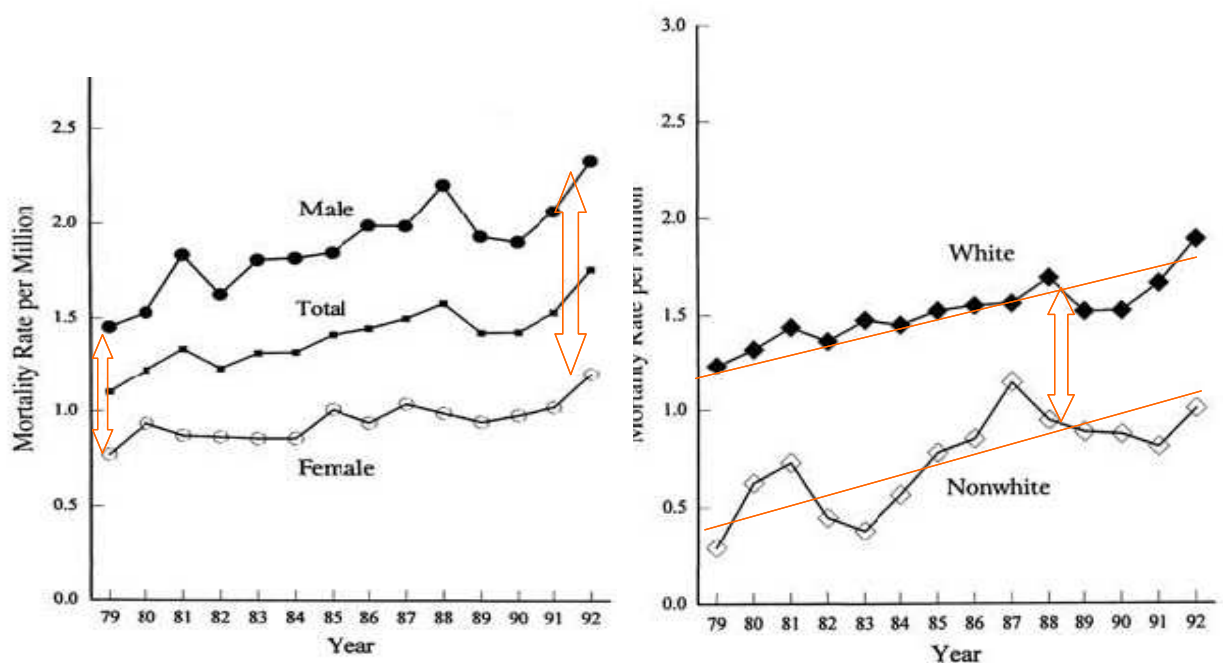


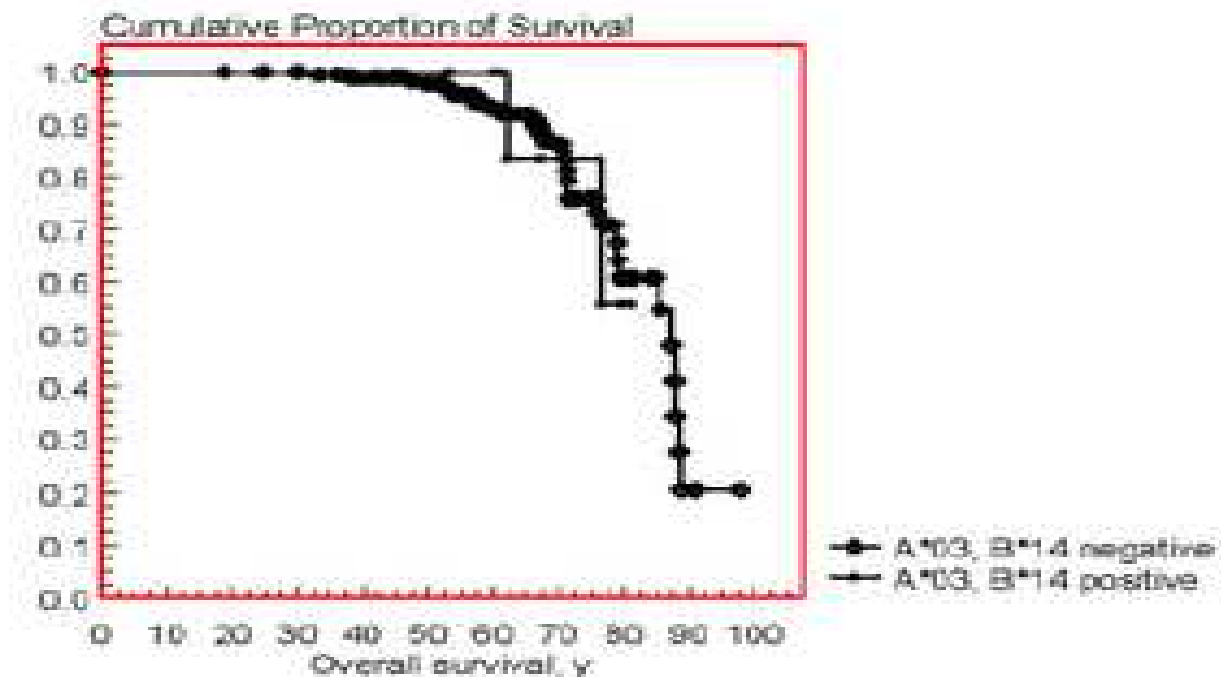
Figure 1. Age-adjusted rate of hemochromatosis-associated death by sex (left) and ethnic group (right). Multiple-Cause Mortality Files, United States, 1979 to 1992.

L'article ne donne pas d'explication à ce phénomène et ne permet pas de comparer à des tendances globales dans la population nord-américaine qui sont similaires chez les "noirs" et les "blancs" alors que la mutation prévalente est beaucoup plus fréquente chez les "blancs" (double flèche verticale orange, Figure 29 B).

Barton étudie le rôle des haplotypes HLA sur la survie. Il fournit la courbe de survie en fonction de l'âge qui est comparable pour les 2 haplotypes B14 envisagés. La survie est moins favorable pour les patients "A03 négatif" mais la courbe en fonction de l'âge n'est pas présentée. La différence est inférieure à 5 ans (Figure 31). Malheureusement, il ne donne pas de courbe comparable en population générale. 90% des patients atteignent 70 ans. On remarque que les premiers décès se produisent dès 20 ans mais on ignore la cause du décès et s'il s'agit de patients découverts par un dépistage familial ou suite à des signes d'appel cliniques. La survie est d'au moins 60 ans.

Figure 31: Survie post-diagnostic en fonction de l'haplotype HLA.

D'après Barton [209]. Axe des ordonnées, 1= 100 %, en abscisse l'âge.



Adams, en présentant son étude en 1991, faisait dans son tableau 3 une synthèse de l'amélioration de la survie post-diagnostic au fur et à mesure du temps (Figure 32). Je l'illustrerai avec une étude détaillée des courbes de survie. Le progrès semble flagrant : avant les années 80, 70% des patients survivaient 5 ans et 1 tiers au delà de 10 ans. Et 10 ans plus tard 70% des patients survivent 20 ans, la mortalité étant de moins en moins précoce. Trois phénomènes peuvent expliquer cette avancée :

- le diagnostic est fait plus précocement, les patients meurent à un âge constant mais mécaniquement la durée de survie observée après le diagnostic s'allonge.
- le traitement de l'hémochromatose est efficace et plus largement utilisé, limitant les surcharges et l'évolution de la maladie; cette hypothèse est potentiellement intéressante car les dates indiquées sont celles des publications et non des périodes de diagnostic qui peuvent être très antérieures. La mise en oeuvre du traitement a pu changer entre les années 50-60 et 70-80.
- le traitement des effets délétères de la surcharge est plus efficace (diabète, cirrhose, cancer) et limite la létalité sauf pour les quelques 10% de cas pris en charge trop tard. Depuis les années 90, la principale avancée sur ce troisième point est la possibilité élargie de greffes hépatiques.

Quatre études présentent l'évolution de la mortalité globale des hémochromatosiques (non génotypés) après le diagnostic par comparaison à une population témoin de même âge et sexe. (Figure 33). La durée maximale prise en compte est de 30 ans post diagnostic.

Figure 32: Allongement de la durée de survie dans les études les plus récentes (1991).

D'après la table 3 de Adams [201]. Il y a simultanément un allongement de la durée de suivi et de la durée de survie. Les publications sont espacées de 5 ans environ. Les courbes roses illustrent l'amélioration de la survie. William dans une étude antérieure aux dates du tableau indique une survie à 5 ans de 33% à 89% selon la prise en charge, donc proche de celle indiquée par Powell [194].

Table 3. Cumulative Survival Reported in Treated Hemochromatosis Patients

Author	Year	n	Survival (%)			
			5 yr	10 yr	15 yr	20 yr
Powell (3)	1970	51	78.2	—	—	—
Bomford and Williams (4)	1976	85	66	32	—	—
Milder et al. (5)	1980	34	70	70	30	30
Niederau et al. (2)	1985	163	92	76	59	49
Adams et al.	1991	85	87	81	71	71

Si les survies semblent très différentes d'une étude à l'autre (survie nulle à 20 ans pour Bomford mais 70% pour Adams), on constate que, l'écart de survie pour une mortalité de 20% est de 10 ans par rapport à la population de référence pour Crooks et Niederau par exemple (double flèche horizontale) et cette différence semble se maintenir sur une longue période de temps. Autrement dit, il s'installe progressivement une différence de durée de vie de 10 ans qui se stabilise quelles que soient les caractéristiques de la population de départ (âge au diagnostic par exemple). Simplement cette différence apparaît plus ou moins vite. Cette différence se traduit d'une autre manière : pour les différentes études, la différence entre le taux de mortalité de la population générale et celui des hémochromatosiques est la même pour toutes les études lorsqu'elle a atteint le seuil de significativité. Par exemple, voir les doubles flèches verticales à 20 ans de suivi pour Adams et Niederau, la surmortalité est de l'ordre de 20%, la mortalité de base étant de 5% pour le premier et 25% pour le second.

Adams suggérant une évolution de la survie en fonction des époques de diagnostic, les courbes précédentes ont pu être détaillées pour Milmann, Niederau et Fracanzani (Figure 34). Le constat global est que la survie post-diagnostic s'améliore bien comme indiqué dans le tableau d'Adams, y compris pour des études ultérieures (Fracanzani). Les doubles flèches verticales transparentes montrent que pour ce même auteur, entre 2 périodes à 10 ans d'intervalle, l'écart de surmortalité après 12 ans de suivi est le même, de 15% environ. La double flèche horizontale jaune d'une longueur de 10 ans montre que l'écart de survie à taux de mortalité constant est de cet ordre de grandeur, déjà rencontré au-delà de 8-10 ans de suivi pour sa cohorte la plus ancienne (1977-86) qui est suivie le plus longtemps (20 ans au moins) et qui correspond à celle des études précédentes.

Si on compare les plus anciennes cohortes de Milman et Niederau (équivalentes à 1 an près 1947-1969) à l'aide des doubles flèches violettes fines, l'écart de survie à 35% de mortalité est de $12-2=10$ ans. Or c'est exactement la différence d'âge moyen au recrutement des 2 études. Donc le taux de décès de 35% est atteint au même âge de 58 ans pour cette période de diagnostic ($56+2=46+12$). Les doubles flèches violettes pointillées permettent la même comparaison pour la période 1977-86 entre Milman et Fracanzani. L'effet est retrouvé avec une mortalité de 45% avec un décalage de 8 ans de suivi. La différence d'âge moyen au diagnostic est nominalement de 10 ans mais les périodes de recrutement ne sont pas exactement les mêmes et il peut y avoir une distorsion entre les âges moyens et les durées de suivi surtout pour la cohorte de Milman qui est en fin de suivi à 12 ans. L'âge auquel ce taux de mortalité est atteint est alors de $48+18=64$ ans.

On remarquera que la mortalité des hémochromatosiques italiens de la période 87-96 est inférieure à celle de la population de référence de Milman entre 1948 et 1985 (double flèche jaune verticale)

Les différences de survie à période d'inclusion égale sont donc essentiellement liées à la différence d'âge au diagnostic. Si les effectifs étaient disponibles au lieu des pourcentages de survie, on pourrait superposer les 2 courbes en tenant compte de ce décalage d'âge, c'est-à-dire démarrer la courbe de Milman au niveau de survie où sont les patients de Fracanzani à l'âge auquel les patients de Milman sont inclus.

Pour étudier une interaction de la période de recrutement sur la vitesse d'évolution de la maladie, Milman d'une part et Crooks d'autre part fournissent des données d'incidences sur 2 périodes successives, au Danemark puis en Grande Bretagne. Les courbes ont la même échelle d'incidence en "pour cent mille personnes de plus de 20 ans" (Figure 35). On constate une augmentation brutale à partir des années 70 au Danemark et une augmentation

progressive et plus tardive en Grande Bretagne, avec toutefois des intervalles de confiance importants. La longue durée de survie après le diagnostic rend difficile la comparaison entre les évolutions des précédentes courbes de mortalité et celles d'incidence. Vu l'origine génétique et le solde migratoire plutôt positif de ces pays d'endémie traditionnelle, il est vraisemblable que l'augmentation importante observées (triplement) est un artéfact lié aux méthodes de diagnostic et à son enregistrement.

Figure 33: Survie globale comparée des hémochromatosiques après le diagnostic et de la population générale au même âge.

En ordonnée, le pourcentage de survie post-diagnostic par rapport au nombre d'années de suivi. Les courbes en pointillé sont celle de la survie des populations "normales" pour chaque étude. La couleur permet de comparer la mortalité des hémochromatosiques (trait continu) à celle de la population normale de la même étude. Les intervalles de confiance à 95% sont indiqués par des barres verticales lorsqu'ils sont connus.

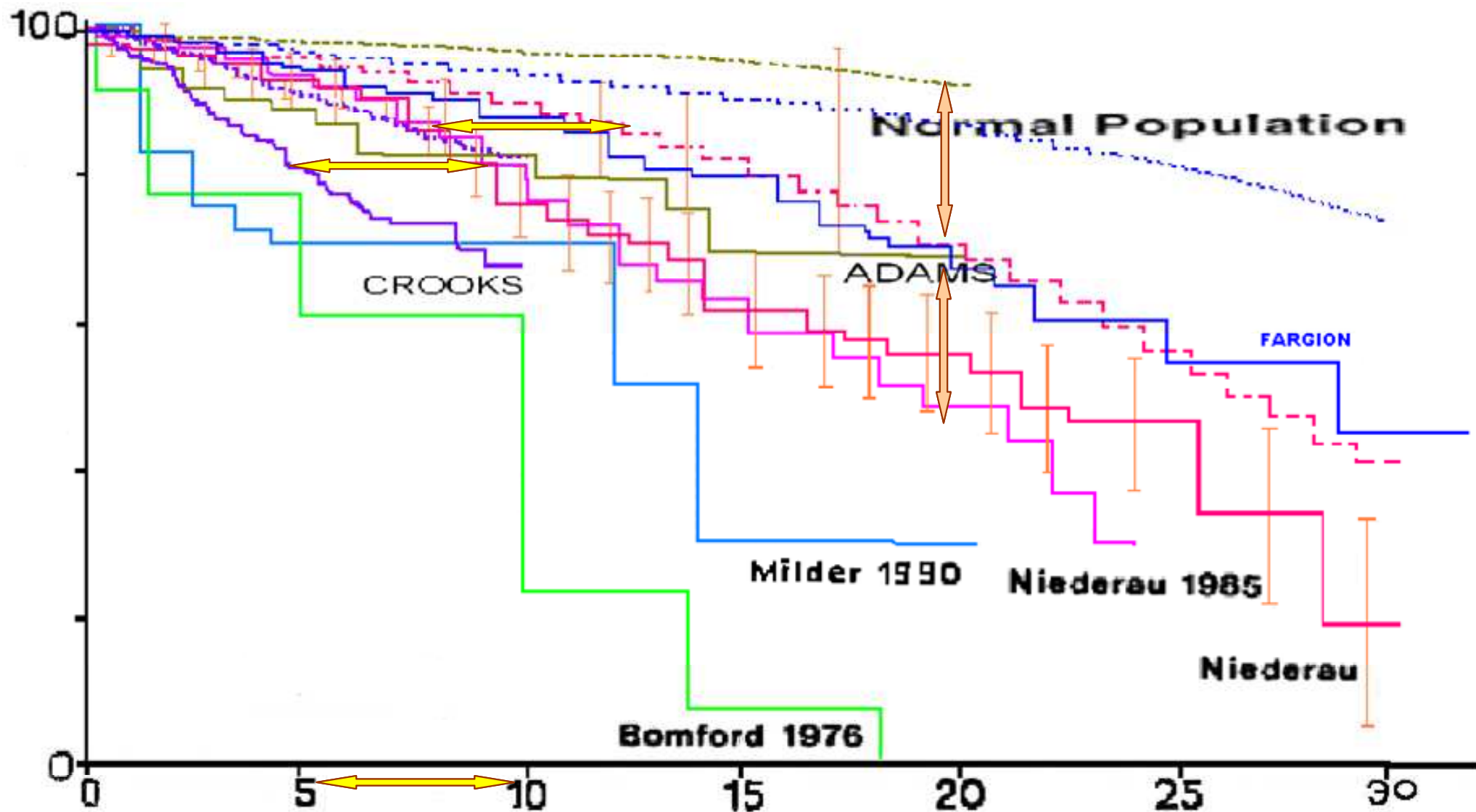


Figure 34: Survie globale comparée des hémochromatosiques après le diagnostic selon la période de diagnostic.

En ordonnée, le pourcentage de survie post-diagnostic par rapport au nombre d'années de suivi. Les intervalles d'années indiqués sont les périodes de recrutement. Population de référence en pointillé et hémochromatosique en trait continu. Couleurs vertes: Milmann, rouges: Niederau, bleus: Fracanzani. Pour la période la plus récente de Fracanzani, la mortalité de référence est confondue avec la mortalité des hémochromatosiques (la double flèche verticale rose donne l'écart à 100% en fin de suivi) et est meilleure que la mortalité "normale" des autres cohortes. A noter que cette cohorte correspond à des patients génotypés (1997-2007). Pour Niederau, on ne dispose pas du détail par période pour la population de référence, il faut se référer à la courbe globale indiquée dans la Figure 33. Par contre on peut comparer les courbes entre elles pour le même auteur.

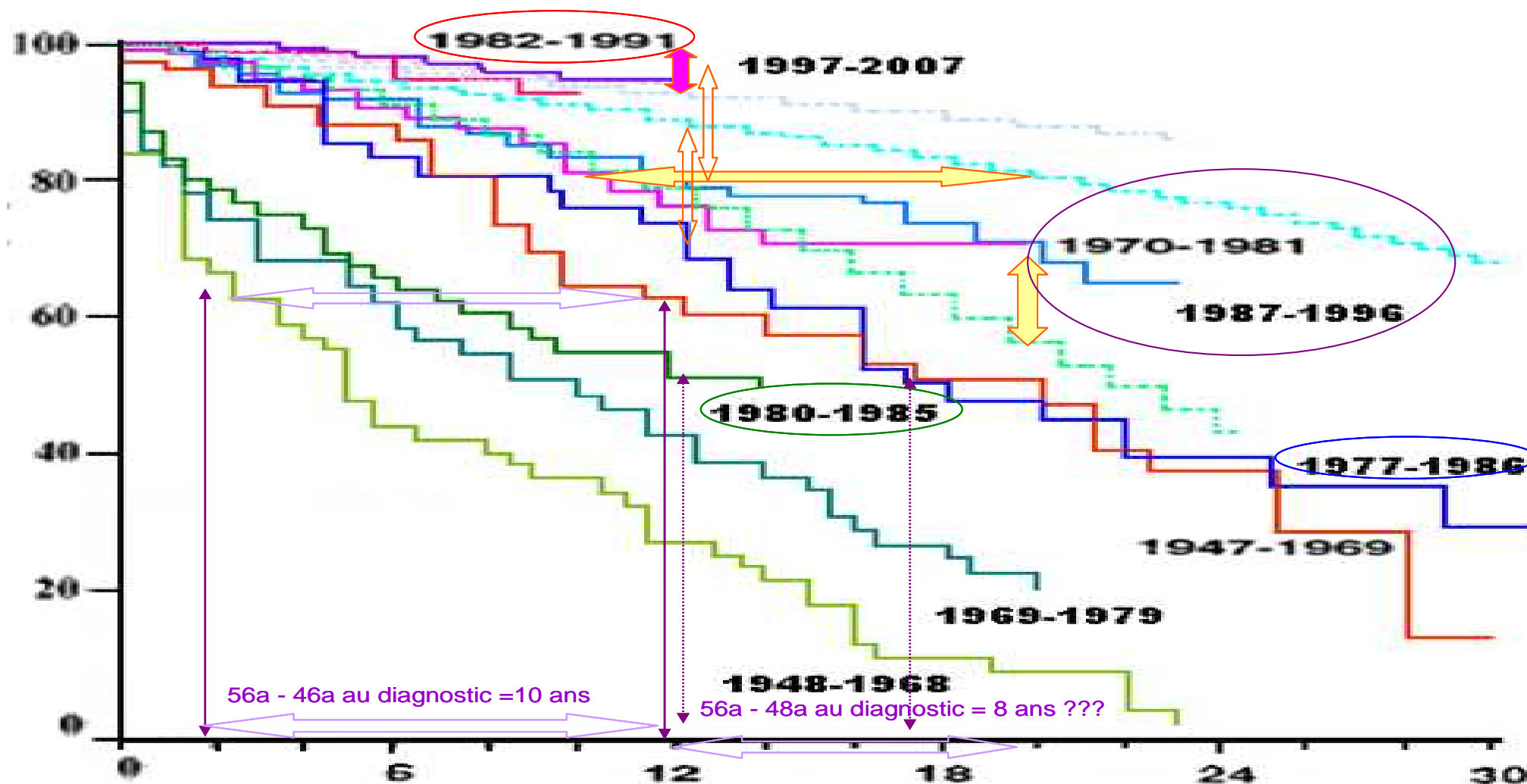
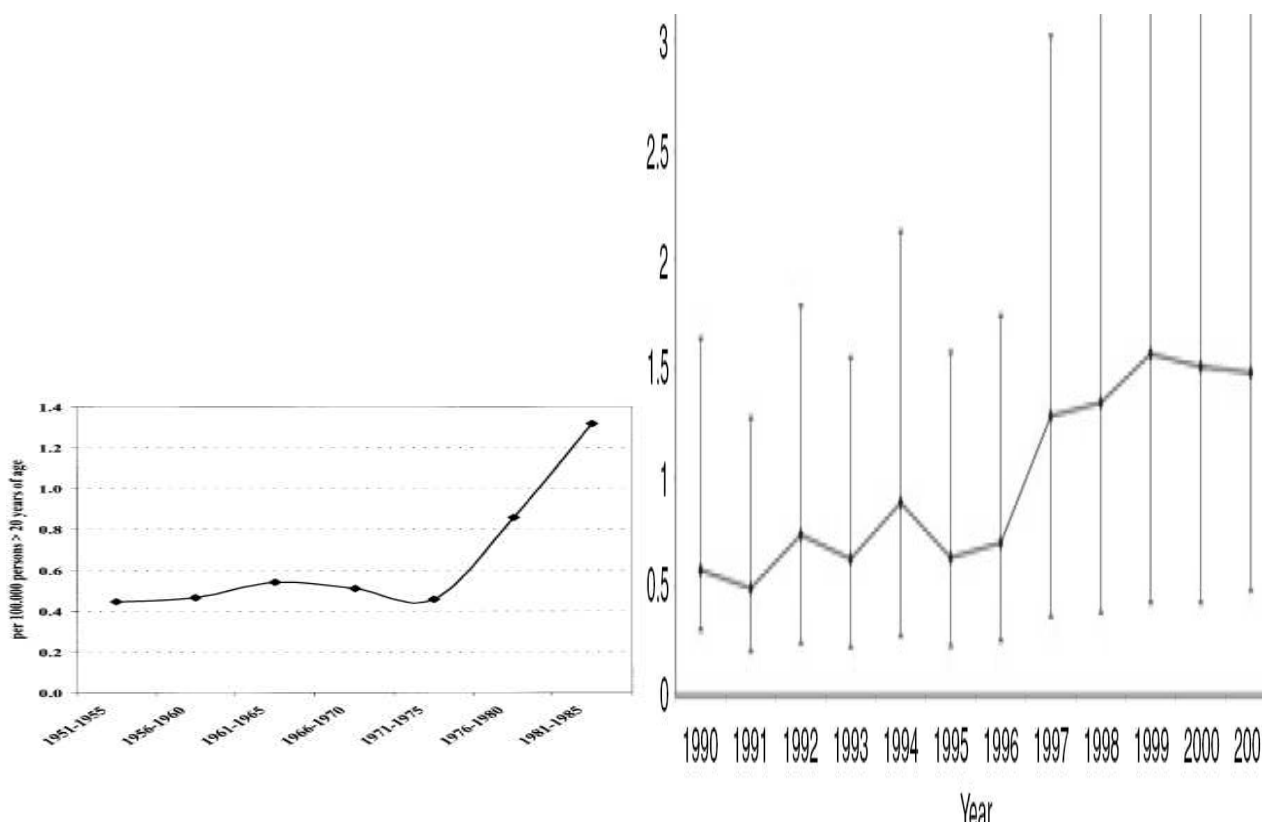


Figure 35: Incidence de l'hémochromatose selon l'année de diagnostic.

D'après la figure 2 de Milman [206] à gauche et la figure 1 de Crooks [203] à droite. Les courbes ont été déformées afin de permettre la juxtaposition avec les mêmes échelles d'ordonnée (incidence pour 100 000). Crook indique les IC à 95%. La période de recrutement de Milman (1951-1985) est antérieure à celle de Crook (1990-2001). Les populations viennent de 2 pays différents. On constate la hausse de l'incidence avec l'introduction de tests biochimiques à grande échelle puis des tests génétiques plus fiables.



C.2.1.2 Survie en fonction de la présentation clinique

La présence d'arthropathie n'entraîne pas de différence de survie pour Niederau et Milman, les courbes de survie s'enchevêtrant jusqu'à la durée maximale de 30 ans (courbes non reproduites).

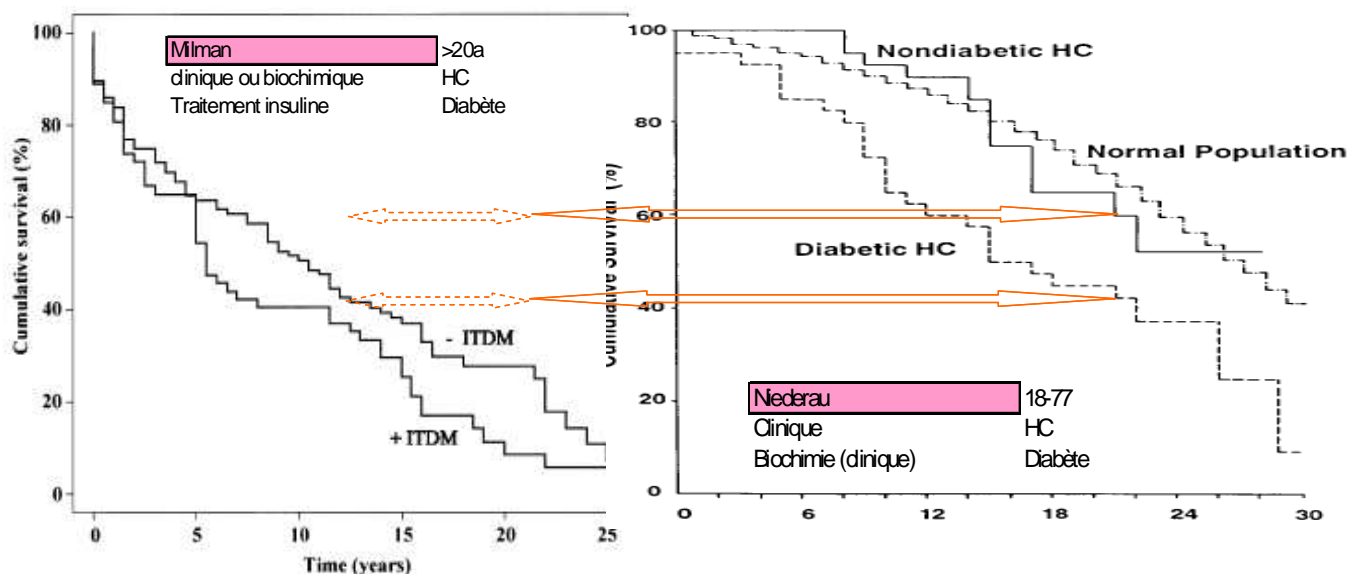
Le **diabète** modifie la survie, la raccourcissant chez les hémochromatosiques atteints même lorsque la définition est fondée sur l'administration d'un traitement antidiabétique (Figure 36, Milman). La différence est plus marquée lorsque le statut des malades est défini par un diagnostic biochimique plutôt que par l'existence d'un traitement antidiabétique (Niederau). Les périodes de diagnostic étaient comparables. Pour Niederau, la survie en l'absence de diabète est superposable à celle de la population générale et la survie est plus courte d'environ 10 ans pour les diabétiques au delà de 10 ans de suivi. On constate que les taux de mortalité à âge égal sont comparables pour les diabétiques des 2 études (doubles flèches horizontales) mais pas pour les non diabétiques. Pour Milman, la mortalité des "non diabétiques" est supérieure à celle de la population générale. Il est donc vraisemblable que la définition d'un non diabétique par l'absence d'identification d'un traitement dans le dossier médical hospitalier des hémochromatosiques manque de précision. Toutefois, même avec ce défaut, Milman montre une différence de survie liée au diabète sans pouvoir la comparer à la population générale (rapport de risque 1.4, $p < 0.08$).

L'effet de la **cirrhose** est beaucoup plus étudié : Milman, Crooks, Fargion, Adams, Wojcik, Niederau, Barton lui trouvent un effet (Figure 37). Comme pour le diabète, les hémochromatosiques qui n'ont pas de cirrhose ont une survie comparable à celle de la population de référence (explicite pour Milman et Niederau, courbes verte et rose pointillées non pastel). Pour Milman, Adams, et Fargion, l'écart se creuse très rapidement atteignant 50% au bout de 10-15 ans de suivi. Pour Crooks aussi, la chute est immédiate mais elle n'atteint que 25% au bout de 10 ans. Il faut remarquer que la mortalité de ses patients non cirrhotiques est importante. Pour Niederau, l'écart apparaît dès le début mais s'accroît plus progressivement. Pour Wojcik, la différence de survie apparaît après 12 ans de suivi avec une chute brutale mais qui est limitée à 25% au bout de 20 ans de suivi, soit 8 ans après le décrochement, ce qui est comparable aux chiffres de Crooks. Les courbes de Wojcik et Niederau sont superposables aussi bien pour les populations cirrhotiques que non cirrhotiques ce qui laisse à penser que les différences de formes des courbes

sont liées à des imprécisions d'origine aléatoire, l'un des échantillons étant riche en cirrhotiques et l'autre en non cirrhotiques. Barton trouve un effet mais les courbes qu'il présente ne permettent pas de quantifier l'effet. Elles ne sont pas incluses dans la Figure 37.

Figure 36: Survie des hémochromatosiques atteints de diabète.

Les 2 graphiques sont alignés de façon à ce que les échelles correspondent. L'âge limité au diagnostic, le mode de diagnostic de l'hémochromatose et du diabète sont indiqués pour chacune des 2 études. La double flèche horizontale en trait plein correspond au décalage entre les 2 graphiques. Elle est prolongée par une double flèche pointillée qui correspond à l'écart entre les âges moyens au diagnostic : environ 10 ans.

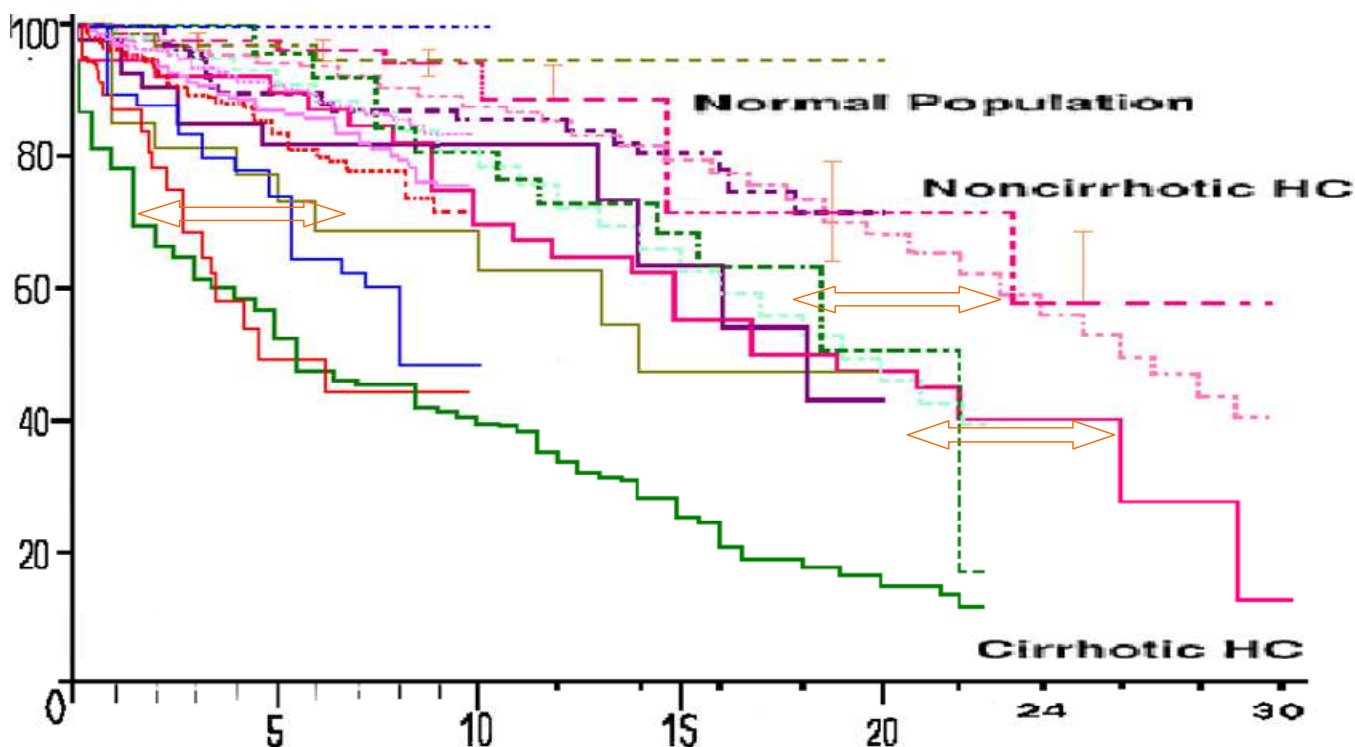


Fargion a précisé l'évolution de la mortalité en fonction du stade de cirrhose indiqué par la classification de Child (Figure 38). En 9 ans, aucun des malades suivis sans cirrhose n'est décédé. Les formes graves (niveau B et C) décèdent rapidement : 20% dans la première année puis plus progressivement mais encore légèrement plus vite que les patients de niveau A. Quasiment tous sont décédés en 9 ans alors que 60% des malades moins atteints (A) sont encore vivants à ce moment. C'est également observé chez les cirrhotiques sans hémochromatose. Dans la même série, elle ne voit pas de différence sur 9 ans parmi les cirrhotiques entre les consommateurs et les non consommateurs d'alcool au moment du diagnostic, ce qui sera réfuté plus tard lors d'une extension de l'étude en diminuant le seuil d'alcoolisation de 100 à 50 g/jour et en combinant les buveurs d'alcool (64%) et les patients atteints d'hépatite virale (36%) (voir sa figure 2C page 507) [205].

Figure 37: Survie des hémochromatosiques atteints de cirrhose par rapport à la population générale.

La mortalité dans la population de référence est indiquée en pointillé de couleur pastel, chez les hémochromatosiques non cirrhotiques par un pointillé de couleur soutenue et chez les cirrhotiques par un trait continu. La couleur correspond à l'étude. Les doubles flèches horizontales correspondent à l'écart d'âge entre les populations de référence de Milman et de Niederau pour une mortalité de 40% environ. Cet écart reporté entre les populations de cirrhotiques avec une mortalité de 60% (en bas à droite ou de 30% en haut à gauche) montre que la population de cirrhotiques de l'étude de Milman meurt beaucoup plus vite que celle de Niederau. Les articles ne permettent pas d'émettre des hypothèses explicatives comme la présence de facteurs aggravant de la cirrhose comme l'alcool et les hépatites virales dans les 2 cohortes.

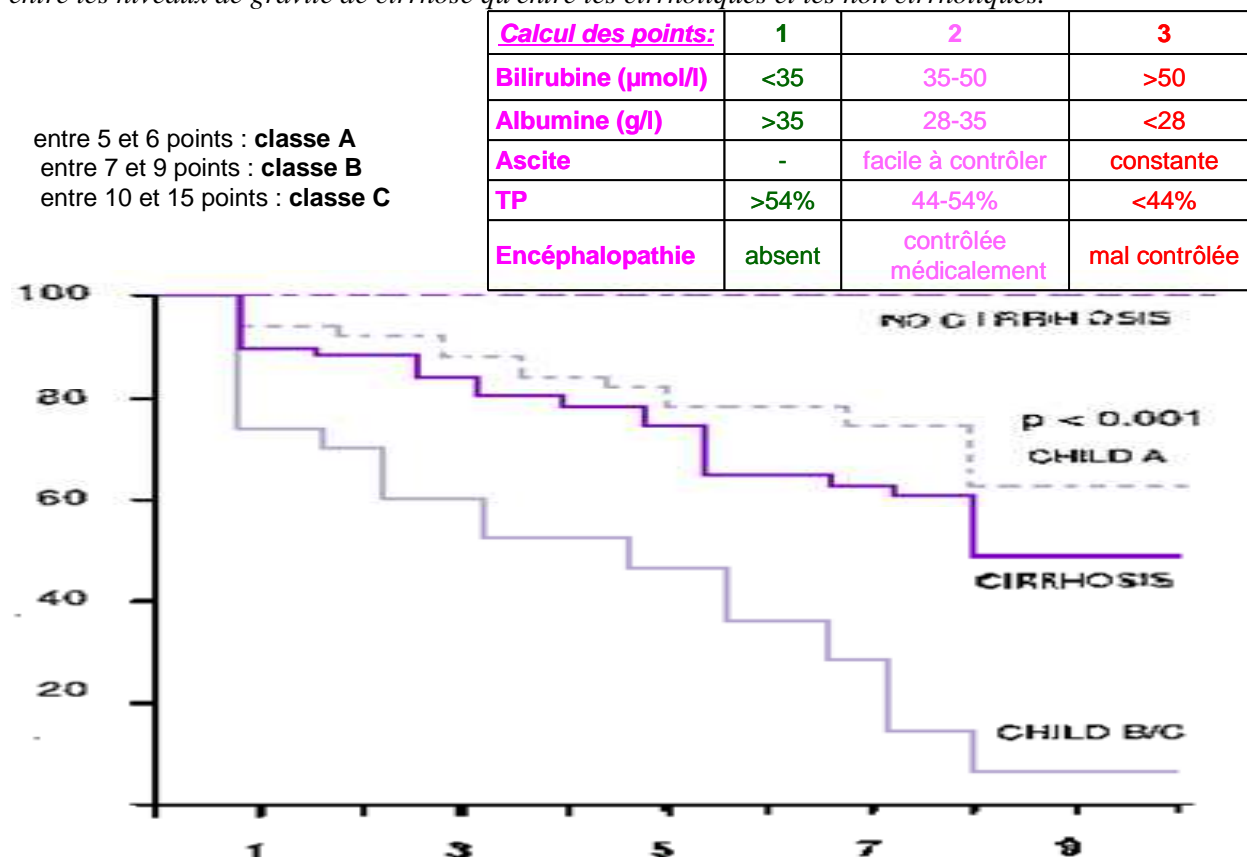
• MILMAN CROOKS FARGION ADAMS WOJCIK NIEDERAU



Les données de Milman permettent de comparer l'effet du **diabète** et de la **cirrhose**. Sur 25 ans, il n'y a pas de différences de survie entre la population générale et les patients indemnes de cirrhose ou de ces 2 complications simultanément. Ceux indemnes de cirrhose ont même plutôt tendance à avoir une meilleure survie que la population de référence. Après les 5 premières années, les pentes de mortalité en fonction de l'âge sont très parallèles quelle que soit la catégorie, indiquant une faible surmortalité tardive. L'effet de la cirrhose et du diabète combinés n'est pas sensiblement différent de celui observé chez ceux qui ont un diabète indépendamment de la présence d'une cirrhose, indiquant que le diabète module la survie essentiellement par son association avec la cirrhose. Par contre ceux ayant une cirrhose sans traitement insulinaire semblent risquer une mortalité un peu plus précoce que ceux ayant un traitement. L'explication de la mortalité intermédiaire des patients non traités par insuline peut provenir d'un biais lié entre une grande différence de survie chez le cirrhotique entre les patients diabétiques traités par l'insuline et ceux non-traités par ce moyen (diabète occulte ou franc). En effet, les catégories établies ne permettent pas de différencier la survie des diabétiques insuffisamment traités (avec une survie dégradée) de celle des non-diabétiques (sans risque spécifique). L'écart de survie entre les patients diabétiques et non diabétiques serait de moins de 3 ans globalement (Figure 39, petites doubles flèches horizontales) soulignant encore le faible poids du diabète par rapport à la cirrhose dans la mortalité liée à l'hémochromatose. La courbe de survie de l'ensemble des patients non-cirrhotiques étant plus favorable que celle des patients simultanément non-cirrhotiques et non-diabétiques, cela laisse entendre que le traitement à l'insuline pourrait améliorer également la survie des patients non cirrhotiques. Le test statistique n'a pas été fait par l'auteur. L'écart de survie entre les patients présentant une complication et ceux n'en ayant pas est de 12 ans environ au-delà de la 3^{ème} année de survie (grande double flèche horizontale). Les patients de Milman étant âgés de 56 ans en moyenne au diagnostic, cela sous-entend que le groupe des patients sans complication majeure n'atteint une mortalité de 10% qu'au delà de 63 ans. On en conclut que la surmortalité s'installe clairement au environ de 60 ans pour les cirrhotiques non déjà décédés avant la prise en charge.

Figure 38: Survie des hémochromatosiques atteints de cirrhose en fonction du score de Child.

D'après les figures 1 et 2 de Fargion [96]. En ordonnée, le pourcentage de survie post-diagnostic selon la durée en années. La méthode de calcul de l'indice de Child est indiquée dans le tableau en haut de la figure. La courbe violet foncé "cirrhose" correspond à la combinaison de toutes les formes. La différence est significative aussi bien entre les niveaux de gravité de cirrhose qu'entre les cirrhotiques et les non cirrhotiques.



Fracanzani note dans son étude que les patients hémochromatosiques atteints de cirrhose ont 4 ans de plus que les autres au diagnostic (50 au lieu de 46 ans). L'amélioration de la survie au cours des 3 décades de 1977 à 2007 notée par Fracanzani est retrouvée en comparant les mortalités des patients atteints de cirrhose. Comme on sait que les autres patients ont une survie comparable à celle de la population générale, soit l'amélioration vient d'une meilleure prise en charge de la cirrhose, plus précoce ou plus efficace, soit d'une amélioration de la mortalité de la population générale qui se répercute sur les causes de décès non hépatiques des cirrhotiques. Malheureusement, l'étude n'indique pas la mortalité de la population de référence à décades équivalentes.

Fracanzani combine les hétérozygotes composites C282Y+H63D (n=69) et les homozygotes C282Y (n=269) dans les hémochromatoses HFE et les compare avec des patients cirrhotiques atteints d'autres surcharges en fer. La différence de survie n'est pas significative sachant que les patients HFE ont une meilleure survie constamment jusqu'à 25 ans de suivi (écart de 6 ans environ en tenant compte de l'âge de diagnostic qui diffère entre les 2 groupes).

La principale différence entre les groupes est la prévalence élevée des patients atteints d'hépatite virale dans le groupe "non-HFE" et qui ont 2 ans de plus en moyenne au diagnostic (Figure 40). En 1970 Powell trouvait à l'inverse que la survie à 5 ans des hémochromatosiques était meilleure que celle des cirrhoses alcooliques de la population générale (87.2% contre 63.0%). Mais tous les hémochromatosiques n'étaient pas atteints de cirrhose (la plupart des décédés l'étaient), seule la moitié des hémochromatosiques étaient alcooliques et 71% étaient traités [188].

Dans le groupe HFE, la **consommation d'alcool** (≥ 50 g/j) diminue la survie ($p < 0.02$), ce qui n'est pas le cas pour les "non-HFE" (Figure 41). La surmortalité apparaît après 9 ans de suivi, elle est de 25% environ à 15 ans (double flèche verticale). La survie des personnes cirrhotiques exposées à un facteur aggravant en plus d'une mutation HFE est équivalente à celle des personnes non mutées quels que soient leurs facteurs de surexposition. Il semble donc que la mutation HFE ne soit pas le principal facteur de risque lorsque les personnes sont prises en charge au stade cirrhotique et que leur hémochromatose est traitée. Powell trouve la même tendance d'augmentation de la mortalité chez le patient alcoolique en 1970 mais l'effet n'est plus significatif lorsque l'effet du traitement est pris en compte

[188]. Ceci est en faveur à la fois du traitement par saignée et de l'intervention précoce chez les personnes C282Y afin de les conseiller sur leurs habitudes de vie pour ne pas cumuler les risques.

Figure 39: Comparaison des survies des hémochromatosiques atteints de cirrhose et/ou de diabète.

Les faibles effectifs suivis plus de 15 ans ne permettent pas une comparaison statistique efficace des fins de courbe (7 patients sans complications par exemple). +/-insuline : traitement insuline oui/non, +/-cirrhose : cirrhose oui/non réf = population de référence ajustée sur le sexe, l'âge et l'année. La couleur correspond à un groupe de syndrome. Les traits continus correspondent à la présence de la complication et les pointillées à son absence. Les "-insuline" (pointillé rose) concernent aussi bien ceux ayant une cirrhose (non représentés) que ceux n'en ayant pas (pointillé orange).

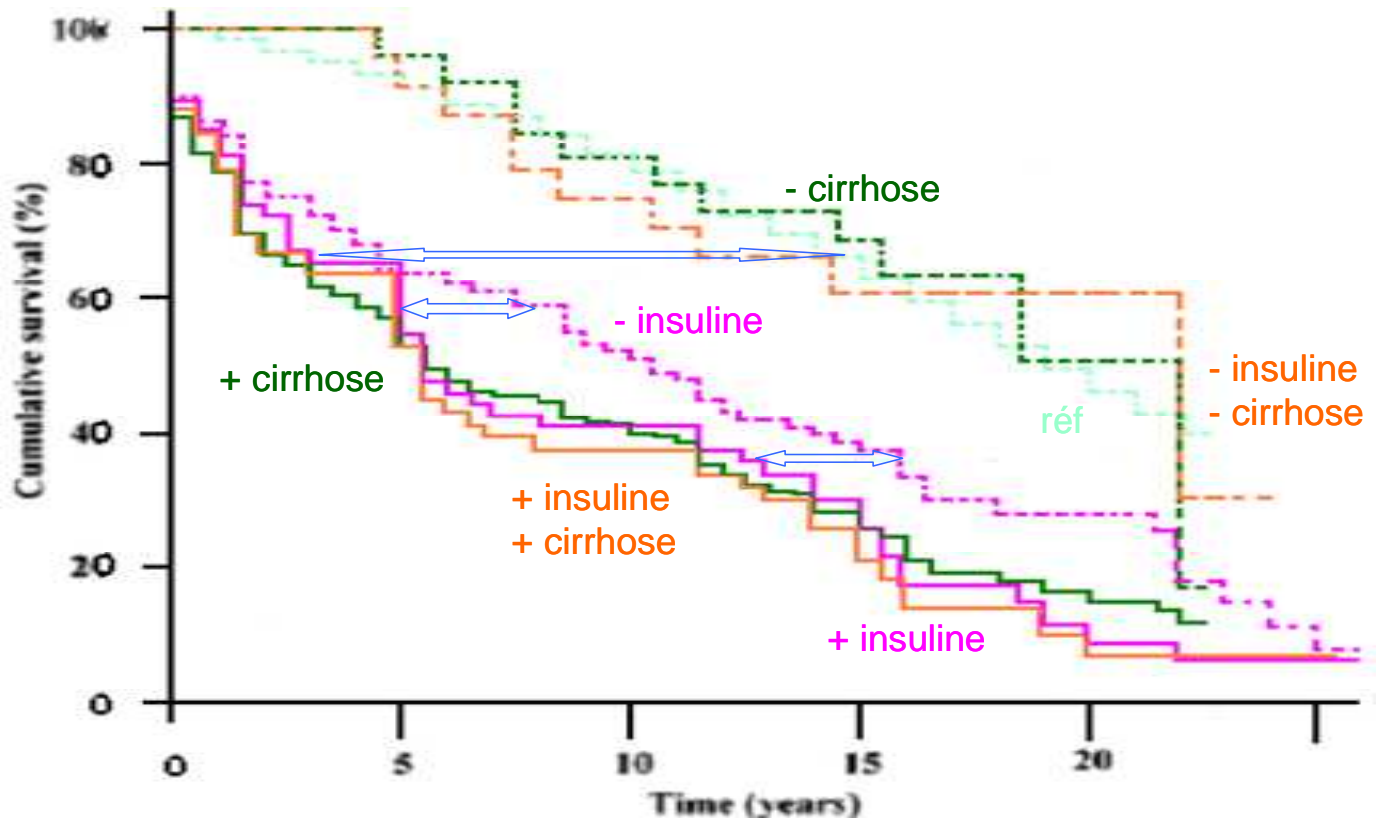


Figure 40: Survie des cirrhotiques selon leur type d'hémochromatose.

En ordonnée le taux de survie, 1=100%. En abscisse les mois post diagnostic. Les graphiques B et C ne sont pas représentés.

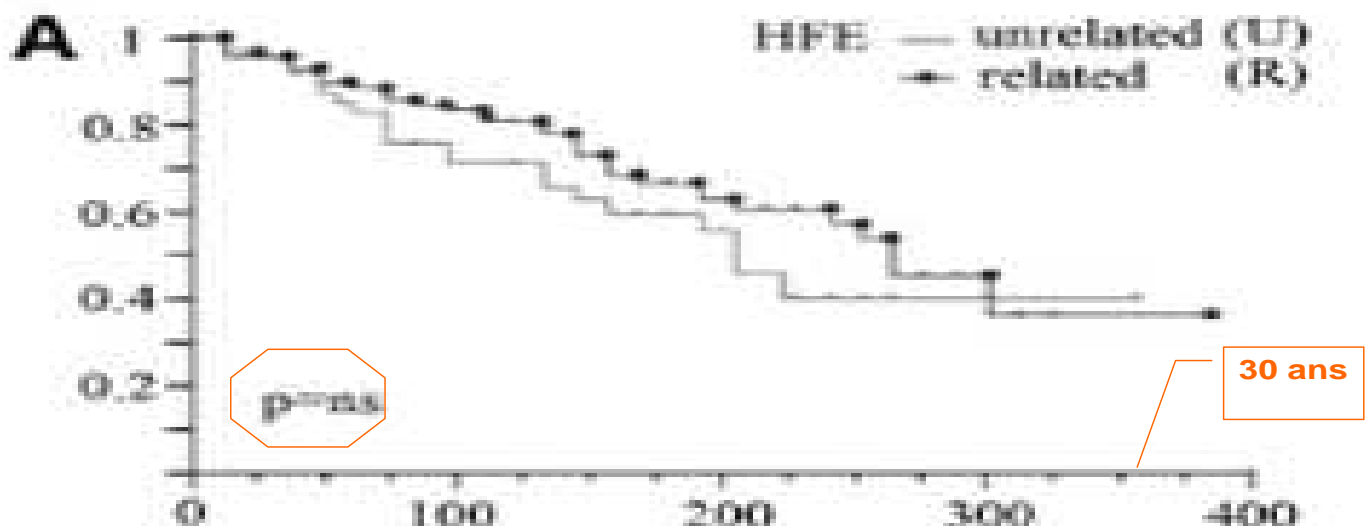
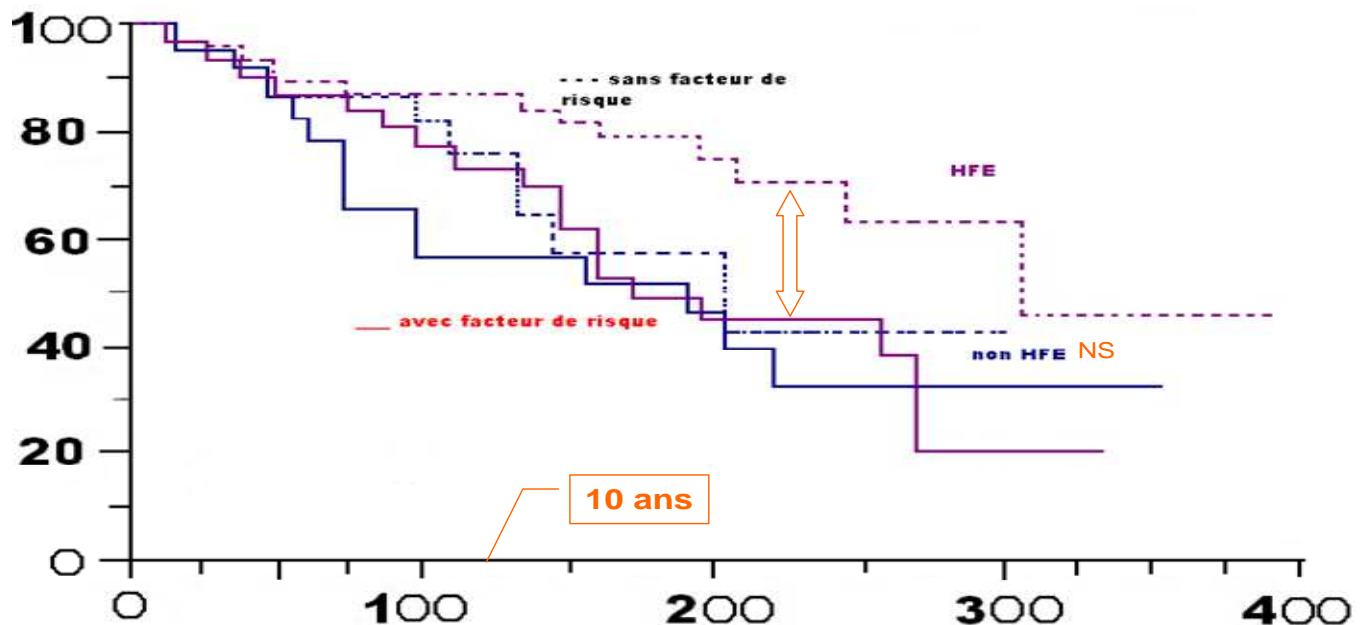


Fig. 2. Kaplan-Meier estimates for survival in cirrhotic patients with hemochromatosis. (A) HFE-related (circles) and non-HFE-related (solid lines) hemochromatosis. (B) Non-HFE-related patients and (C) HFE-

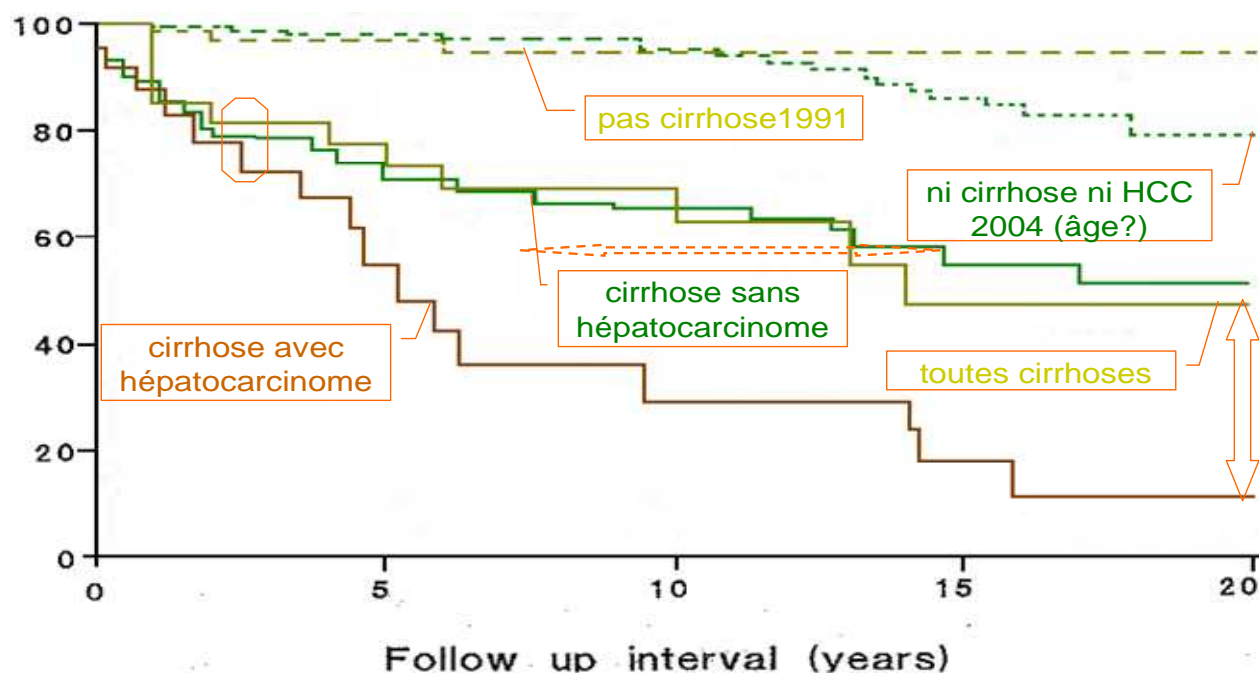
Figure 41: Survie des cirrhotiques en fonction de l'action combinée de l'alcool, des virus et de l'hémochromatose.
En ordonnée le taux de survie. En abscisse les mois post diagnostic. Les groupes avec facteur de risque (hépatite virale ou alcoolisme) sont représentés par un trait continu. Les patients ayant une surcharge en fer de type HFE sont indiqués en mauve et les autres en bleu. NS : non significatif selon la présence de co-facteurs.



Beaton étudie la survie de ceux qui ont une cirrhose seule ou avec un **carcinome hépatocellulaire** (HCC^{xx}). Elle compare ses données de 2004 avec celles d'Adams en 1991 (Figure 42). La cirrhose est un facteur de surmortalité, associée ou non au carcinome. La mortalité précoce (à 2 ans) est la même pour tous les groupes atteints de cirrhose (20%). Au delà, la mortalité ralentit dans le groupe des cirrhoses isolées pour devenir quasiment parallèle à celle du groupe des non cirrhotiques entre 8 et 20 ans post-diagnostic. Par contre, les personnes atteintes d'un cancer voient leur surmortalité se prolonger pendant les 6 premières années et atteindre 60% avant de sembler se stabiliser. Au bout de 20 ans, la différence de surmortalité entre les patients cancéreux et cirrhotiques est de l'ordre de 40% (double flèche verticale). L'écart d'âge au diagnostic de 7 années entre les 2 études (double flèche horizontale) n'est pas retrouvé entre le groupe des cirrhoses non compliquées de 2004 et celui de toutes les cirrhoses de 1991. Ceci laisse entendre que le groupe d'Adams devait contenir de nombreux HCC qui ont entraîné une mortalité rapide.

Figure 42: Survie des hémochromatosiques atteints de cirrhose compliquée par un hépatocarcinome.

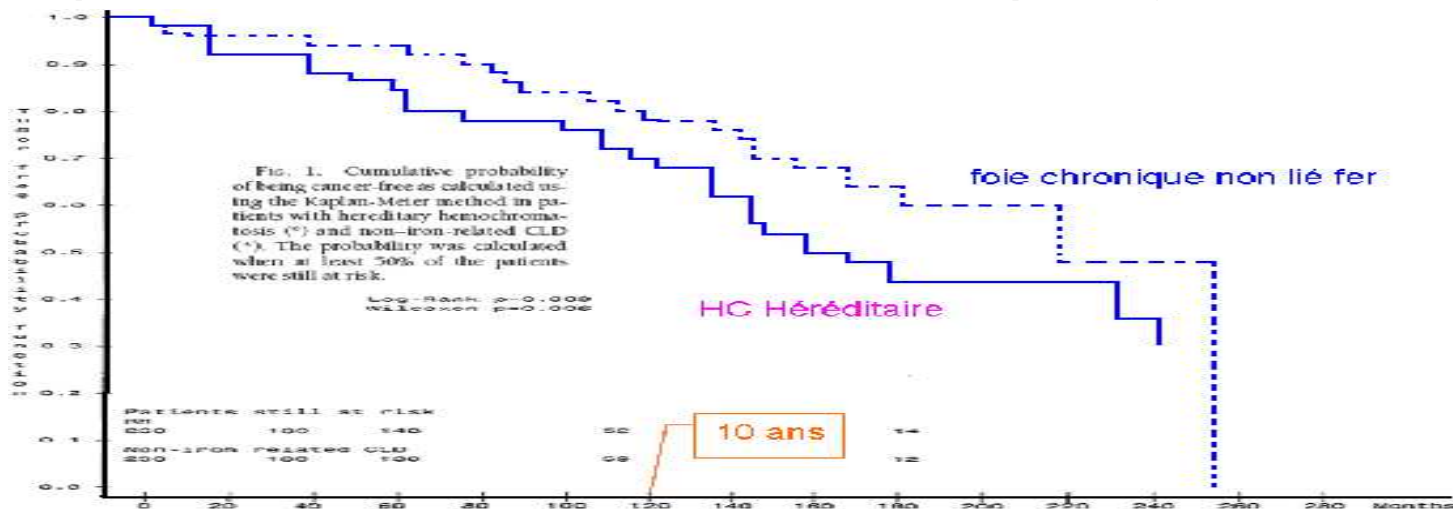
En ordonnée le taux de survie. Les valeurs de 2004 sont représentées en vert et marron, celles de 1991 en brun. On ne connaît pas l'âge moyen au diagnostic dans l'étude d'Adams mais il est probablement proche de 50 ans d'après des indications indirectes soit 7 ans de moins que dans celle de Beaton en 2004, ce qui expliquerait la mortalité plus faible à 20 ans du groupe témoin sans cirrhose dans la première étude.



Fracanzani étudie la **cancérisation** des cirrroses sur 30 ans chez les patients ayant une surcharge en fer de type HFE et les autres [98]. Elle ne trouve pas de différence de délai d'apparition du cancer après le diagnostic selon la décade d'inclusion. La cancérisation est un peu plus rapide chez les hémochromatosiques, l'écart étant d'environ d'une vingtaine de mois (Figure 43). Beaton estime que le délai moyen de cancérisation est de 13 ans ce qui est comparable à la médiane d'apparition observée par les Italiens.

Figure 43: Probabilité de survie sans cancérisation des cirrhotiques en fonction du contexte martial.

D'après Fracanzani [98]. En ordonnée le taux de survie sans cancérisation après le diagnostic de cirrhose,



1=100%.

Kowdley fait en 2005 une synthèse de la survie après une **greffe de foie**, observée en USA [62]. Il cible les patients dont le foie présentait une surcharge en fer $>70 \mu\text{mol/g}$ et dont 11.5% avait un cancer. 46 de ses patients avaient une surcharge en fer connue avant la greffe et avaient été traités. Pour 214 autres, la surcharge a été découverte à l'occasion de l'examen de la pièce retirée. 195 ont pu être génotypés à partir des pièces anatomiques, a posteriori pour les plus anciens. Ils sont suivis en moyenne 4 ans et au maximum 12 ans (44% sont décédés). La survie des patients homozygotes C282Y est moins bonne que celle des autres (32% contre 63% à 5 ans). La différence persiste en ajustant sur l'atteinte avant la greffe (priorisation selon le classement UNOS¹⁸). L'écart de survie pour

¹⁸ Classement de l'association United Network for Organ Sharing selon la version à "1-2a-2b-3" antérieure à 1996.

50% de létalité est de l'ordre de 6 ans (Figure 44). Il faut noter que la surmortalité est la même pour les patients hétérozygotes composites C282Y + H63D que pour les homozygotes. La survie des patients hétérozygotes simplex n'est pas différente de la mortalité de tous les autres greffés du foie, quel que soit le motif. Les causes de décès semblent les mêmes quelque soit le génotype. Il n'y a pas de différence de survie selon la présence ou non d'une surcharge hépatique en fer sur l'ensemble du groupe. Il est dommage que la surcharge mesurée par la CHF ou l'HII n'ait été analysé que qualitativement et non quantitativement selon le degré de la surcharge. Une part de la baisse de survie à long terme est liée aux phénomènes amenant à l'accumulation du fer car la survie à 5 ans des greffés non homozygotes C282Y avec un foie surchargé en fer est plus faible que celle des autres greffés non surchargés (63% contre 72%). Les greffés à foie non chargé n'ont pas été testés génétiquement ce qui empêche de conclure définitivement sur l'effet du génotype. Les valeurs trouvées sont proches de celles de la série de 22 cas observés en Australie par Crawford de 1982 à 2001 [157].

Une étude récente de 87 patients hépatectomisés pour **cholangiocarcinome** dont 16 homozygotes C282Y, montre que la survie des hémochromatosiques est proche de celle des autres soit une survie médiane de 2.7 ans (Figure 45). Tous les patients homozygotes bénéficiaient d'un traitement d'entretien avant l'hépatectomie qui est décidée selon les facteurs de gravité habituels des carcinomes [102]. Il faut remarquer que si les hépatocarcinomes sont clairement associés à l'hémochromatose, la situation est moins tranchée pour les cholangiocarcinomes moins fréquents mais en augmentation. 81% des cholangiocarcinomes ont été opérés alors que le malade hémochromatosique n'avait pas de cirrhose.

Ces courbes par pathologie ne tiennent en général pas compte du fait que les âges au diagnostic sont différents selon les groupes. Il manque donc une étude présentant des analyses détaillées de survie par rapport à l'âge selon la présentation clinique ou les co-facteurs et non par rapport à la date de diagnostic si on veut être pertinent sur l'utilité d'un diagnostic précoce.

Les populations de référence utilisées sont des populations "tout venant" de type national de même sexe, date de naissance et période de décès. Elles ne permettent pas de différencier l'effet de l'hémochromatose de celui de la pathologie en elle même, le diabète par exemple, sauf l'étude de Fracanzani qui a comparé deux populations de cirrhotiques.

Toutes ces études ne tiennent pas compte de mortalité brutale chez des sujets jeunes sans présentation clinique ou de décès par des causes indirectes dont le lien avec la surcharge en fer n'a pas été établi. Dans le cas de l'hémochromatose de type HFE, ce type d'évènement n'a jamais été noté lors des études familiales et aucun mécanisme physiopathologique ne les expliquerait. On sait que la prévalence des allèles HFE est à peu près la même quelque soit l'âge avant des âges avancés. C'est donc un biais très minimal s'il existe.

Figure 44: Survie après une greffe du foie en fonction du génotype HFE.

D'après la figure 2 de Kowdley [62]. Les patients sont cirrhotiques à 88 % et cancéreux pour le reste. Tous présentaient une surcharge en fer >70 µmol/g.

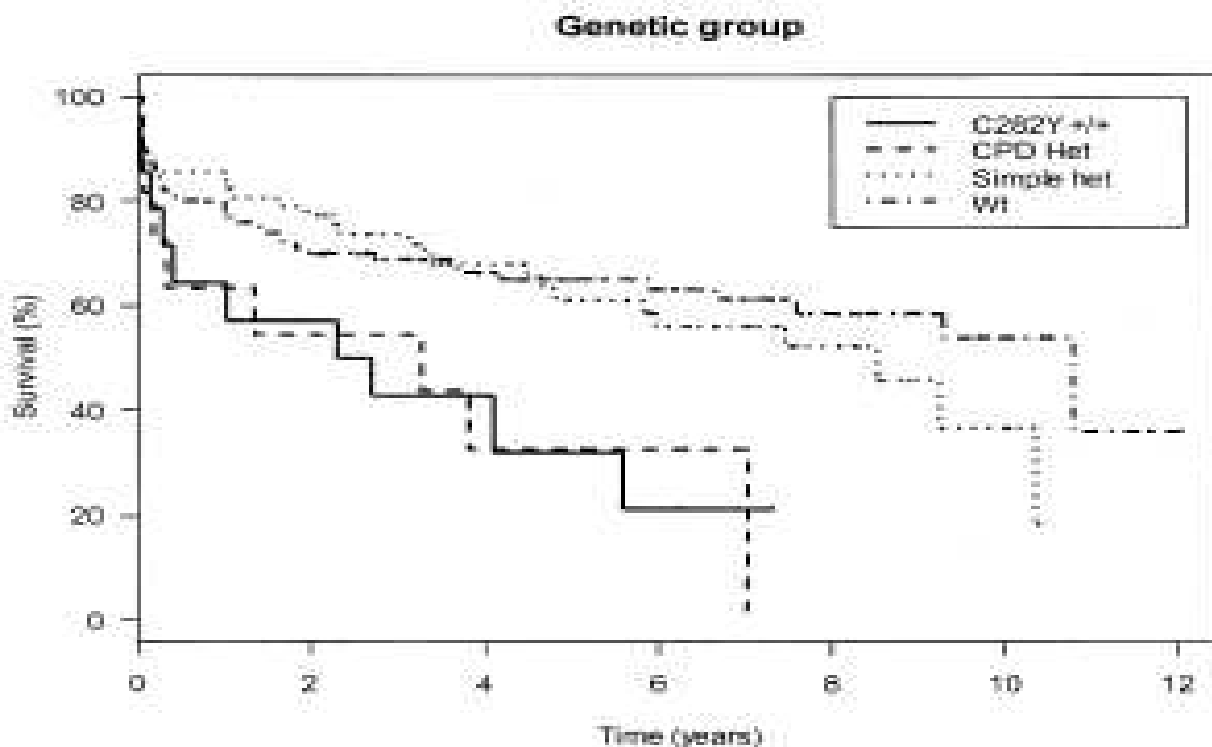
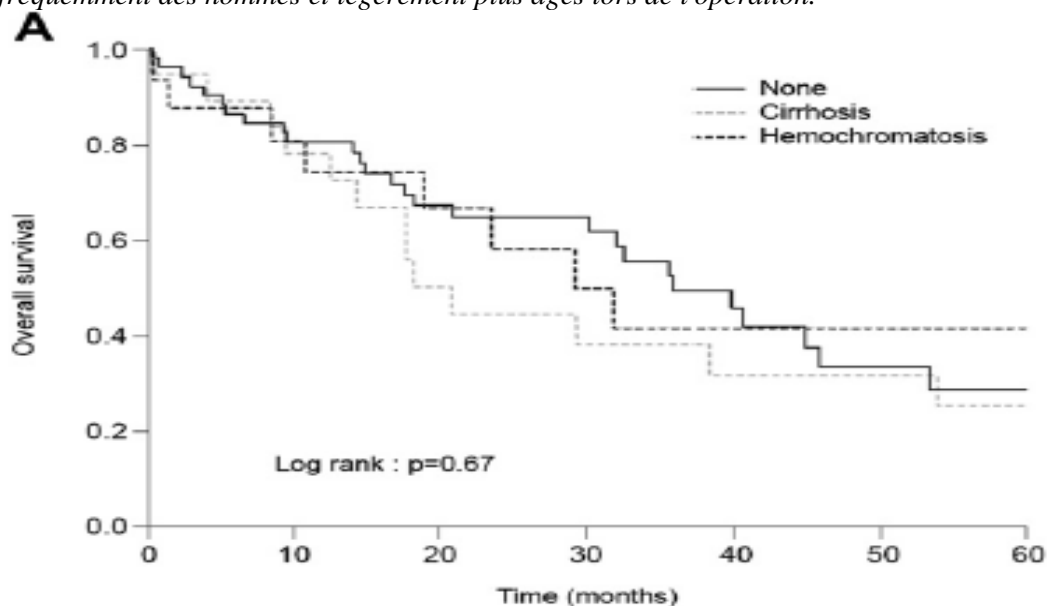


Figure 2. Kaplan-Meier estimates for survival after liver transplantation among patients based on HFE genotype. C282Y +/+, C282Y homozygous; CPD Het, C282Y/H63D compound heterozygote; Simple het, C282Y/wt or H63D/wt; Wt: wt/wt.

Figure 45: Survie postopératoire après hépatectomie pour cholangiocarcinome selon le contexte de la surcharge en fer.

D'après la figure 4 de Sulpice [102]. Pas de différence selon la présence d'une cirrhose, de l'homozygotie ou rien. Une partie du décalage peut être due à des différences démographique minimes, les homozygotes étant plus fréquemment des hommes et légèrement plus âgés lors de l'opération.



C.2.2 Effet du traitement sur la survie

L'appréciation du rôle du traitement dans la survie est difficile à faire en raison de la prise en charge assez systématique des patients atteints, surtout lorsqu'ils présentent une expression clinique que cette dernière soit ou non réellement le fait de l'hémochromatose. Déjà en 1996, Niederau est obligé de faire référence à un ouvrage de

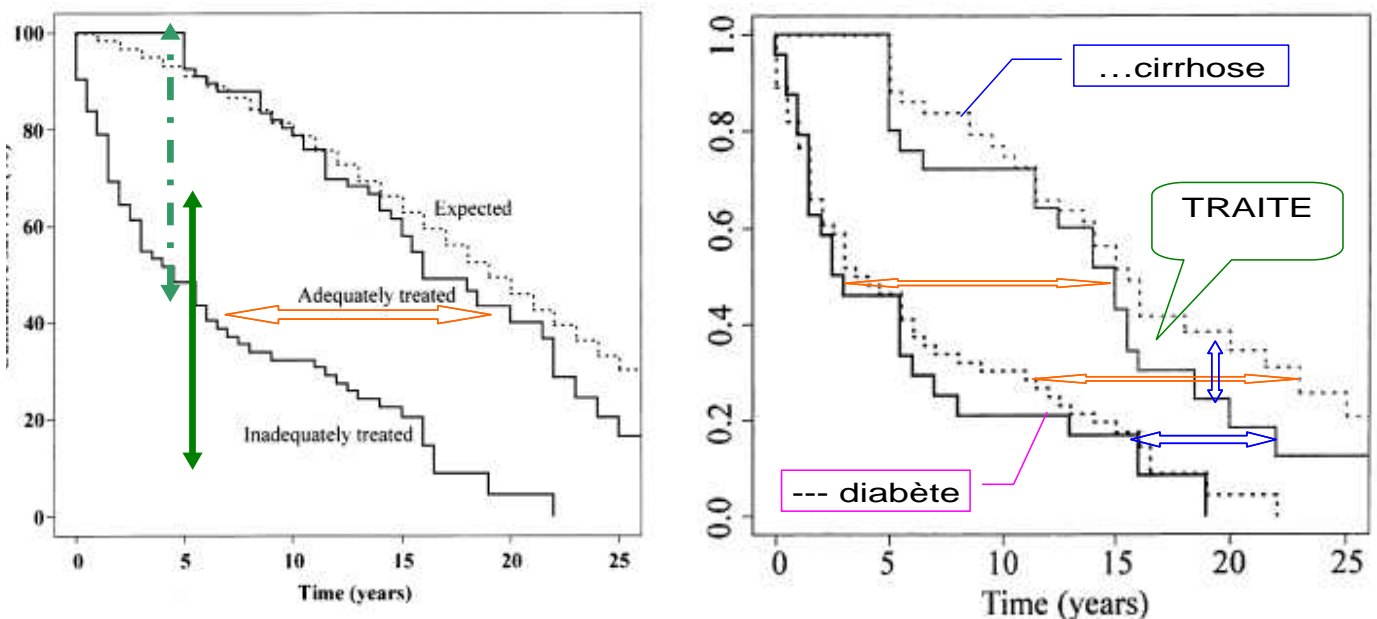
Sheldon en 1935 pour dire que la survie de l'hémochromatose est courte [147]. Il est vrai que Sheldon devait poser le diagnostic essentiellement chez des patients déjà très atteints par rapport aux pratiques modernes de dépistage biochimique et confirmation génétique, comme Niederau le faisait également au début de la constitution de sa cohorte.

Milman ne trouve pas de différence entre les survies des hémochromatosiques traités et de la population générale. Par contre la survie des personnes non traitées est très raccourcie, 10 ans en moyenne (Figure 46, double flèche horizontale orange). Cette différence est la même que les patients soient atteints de cirrhose ou de diabète. Après 20 ans, l'écart de survie entre diabétiques traités et non traités semble se réduire (double flèche horizontale bleue), mais cela peut être un artefact lié aux faibles effectifs suivis aussi longtemps. Les diabétiques traités semblent mourir un peu plus vite que les cirrhotiques traités, suggérant que la saignée est plus efficace pour la prévention de l'évolution de la cirrhose que pour celle du diabète installé (double flèche verticale bleue). Comme une partie des cirrhotiques sont aussi diabétiques et qu'il y a plus de cirrhotiques que de diabétiques, il est possible que ce qui apparaît soit la mortalité plus précoce de ceux qui sont doublements atteints. L'écart est de 10% mais met plus de 15 ans à s'installer.

Ces écarts sont très proches de ceux de Williams en 1969 [194] qui indique une différence de mortalité à 5 ans de 11% à 67% selon l'existence d'un traitement (flèche verte en trait plein, Figure 46 gauche). La durée de vie moyenne des personnes traitées est >8.2 années (11/40 décès) alors qu'elle est de 4.9 années sans traitement (18/18 décès). La mortalité est essentiellement due à des carcinomes hépatocellulaires (6 et 15). C'est sur les cancers mortels que porte l'effet du traitement ($p < 10^{-4}$). Les deux groupes n'avaient pas le même âge au moment du diagnostic et la présence de diabète était également plus importante chez les non traités.

Figure 46: Survie des hémochromatosiques selon le traitement et de la forme d'atteinte clinique.

D'après Milman. En ordonnée le taux de survie après le diagnostic, 1=100%. A gauche population totale. A droite, écart selon la complication présente au diagnostic, cirrhose en pointillé et diabète en trait plein. Les groupes traités sont grisés et non traités en noir. Une partie des cirrhotiques sont aussi diabétiques. La flèche verte pleine correspond à l'écart de survie à 5 ans mesuré en 1969 par Williams [194]. La flèche verte en tiret permet le report sur la courbe de Milman.



Dans une étude australienne de 1970, Powell souligne que l'amélioration de la mortalité liée au traitement est surtout sensible chez les patients non alcoolisés [188]. L'interaction entre l'alcool et le traitement n'est pas significative ($p = 0.66$, 51 patients dont 20 décès¹⁹).

L'étude de Kowdley ne trouve pas d'effet du traitement avant la greffe sur la survie après la greffe mais en fait les traitements n'ont pas été décidés d'après le génotype, n'ont pas été systématiques (plutôt rares, avec seulement 16% des homozygotes traités) et la survie n'est jugée que chez des patients qui de toutes les façons avaient nécessité une greffe [62]. La mortalité est due à 23% à des infections, à 20% à des causes cardiaques et à 19% à des cancers de novo ou récidivant. La part des autres causes de décès non précisées est de 29%. Les causes de décès ne semblent donc pas liées à l'hémochromatose en dehors de la considération d'un échec de la greffe par récurrence.

¹⁹ Modèle logistique, $R^2 = 0.156$, traitement protecteur: $p < 0.05$, alcool aggravant: $p = 0.11$ ($p = 0.09$ sans interaction).

Les études sur l'effet du traitement sur la survie ne détaillent pas les modalités du traitement chez les patients inclus. On ne connaît pas le délai entre le diagnostic et le traitement, la durée du traitement d'attaque et les modalités du traitement d'entretien. Il est possible que pour les patients souffrant déjà d'un cancer au moment du diagnostic, le traitement de désaturation ne soit pas entrepris d'emblée ce qui surestime l'effet de l'application du traitement puisque les cancers restent la cause principale et la plus précoce de mortalité chez l'hémochromatosique (voir chapitre 4.3).

En conclusion, la survie des personnes atteintes d'hémochromatose semble essentiellement liée à l'apparition d'une cirrhose associée ou non à un diabète. La différence de survie par rapport à la population générale est de l'ordre de 10 ans et n'est sensible qu'après 60 ans. Une part importante de cette surmortalité prend place dans les 5 années qui suivent le diagnostic. Cela ne semble pas très différent de la survie des autres formes de cirrhose. Le traitement de l'hémochromatose a un effet bénéfique, même chez les cirrhotiques. L'effet d'un traitement plus précoce ne pourra être avancé que si on peut montrer qu'il empêche l'apparition des complications. Il est même possible que les patients sans complication et saignés aient une meilleure espérance de vie que la population générale.

D RECHERCHES PERSONNELLES

D.1 DESCRIPTION DE LA COHORTE des homozygotes C282Y de LOGIFER, à l'inclusion.

D.1.1 Recrutement et démographie.

Lors de l'extraction du 15 novembre 2010, 1835 patients de la base étaient déclarés homozygotes C282Y dont 568 avaient été inclus avant 1996 et 1267 depuis, soit 1 patient tous les 4.29 jours.

Le sexe ratio est de 1.42 chez les probants et de 0.74 chez les apparentés, ce qui correspond à la plus grande fréquence des signes d'appel chez les hommes alors que les femmes sont plutôt identifiées par l'enquête familiale, si elle est réalisée (Tableau 2). Les probants sont pour 36% découverts suite à des signes d'appels rattachables à l'hémochromatose et 11% pour des signes cliniques autres, 40% ont été découverts suite à des bilans systématiques, entre autres lors d'enquêtes épidémiologiques ou de bilan de santé, 10% sont des patients référés sans qu'on sache le motif initial de la consultation.

Tableau 2: Répartition des patients homozygotes par sexe et motif de recrutement.

Nombre de patients		probants		Total
		non	oui	
sexe	femme	308	537	845
	homme	228	762	990
Total		536	1299	1835

L'inclusion peut être très postérieure au diagnostic mais elle est le plus souvent faite à cette occasion, au moins pour les patients suivis en consultation dans le service des maladies du foie du CHU de Rennes. La répartition des dates de diagnostic selon l'état de probant et selon le sexe est indiquée dans la Figure 47. Le nombre de diagnostics par an a fortement augmenté à partir de la création de LOGIFER et s'est ralenti depuis 2005, probablement en raison de la facilitation des tests génétiques en ville et des actions de communications menées sur la prise en charge de l'hémochromatose. Alors que l'inclusion des probants était nettement plus fréquente avant la création de LOGIFER, depuis les 2 groupes évoluent de façon parallèle. Il est possible que cela soit un artéfact lié au fait que les dossiers inclus rétrospectivement ont été plutôt des dossiers de malades que d'apparentés (toutes les patients de la cohorte présentés sont homozygotes).

Le taux d'incidence (nouveaux diagnostics) est assez régulier pour les probants masculins. Il est plus irrégulier pour les autres catégories, probablement en liaison avec des campagnes de dépistage. Le diagnostic des apparentés est fait plus récemment que celui des probants, particulièrement chez les hommes (test de Kolmogorov, $p < 0.05$), avec des campagnes très nettes en 1995-1996 par exemple. Le diagnostic des femmes est fait plus récemment que celui des hommes (médiane décalée de 4 ans, test de Kolmogorov, $p < 0.0001$), le taux de diagnostic chez les femmes évoluant de façon très similaire à celui des hommes apparentés en dehors de quelques périodes particulières.

Les hommes sont inclus plus jeunes que les femmes (test de Mann-Whitney, $p < 0.0002$). La différence n'apparaît qu'au delà de 30 ans. Le recrutement des jeunes est essentiellement fondé sur les enquêtes familiales (Figure 48). Le délai médian entre le diagnostic et la saignée est de 2.3 mois chez les hommes et 3.1 mois chez les femmes (test de Mann-Whitney $p < 0.0002$). Il est supérieur à 1 an dans 8.7% des cas, il s'agit alors très largement de sujets jeunes (homme de moins de 40 ans et femmes non ménopausées) dont le niveau de surcharge ne justifie pas une prise en charge précoce.

Figure 47: Rythme d'inclusion des patients dans la cohorte LOGIFER.

Comparaison selon le sexe et le contexte de recrutement. f: femme, m: homme, a: apparenté, p: probant. L'axe des ordonnées correspond au pourcentage des diagnostics effectués avant la date de l'abscisse. Le degré de verticalité des courbes correspond à l'intensité des actions de "recrutement".

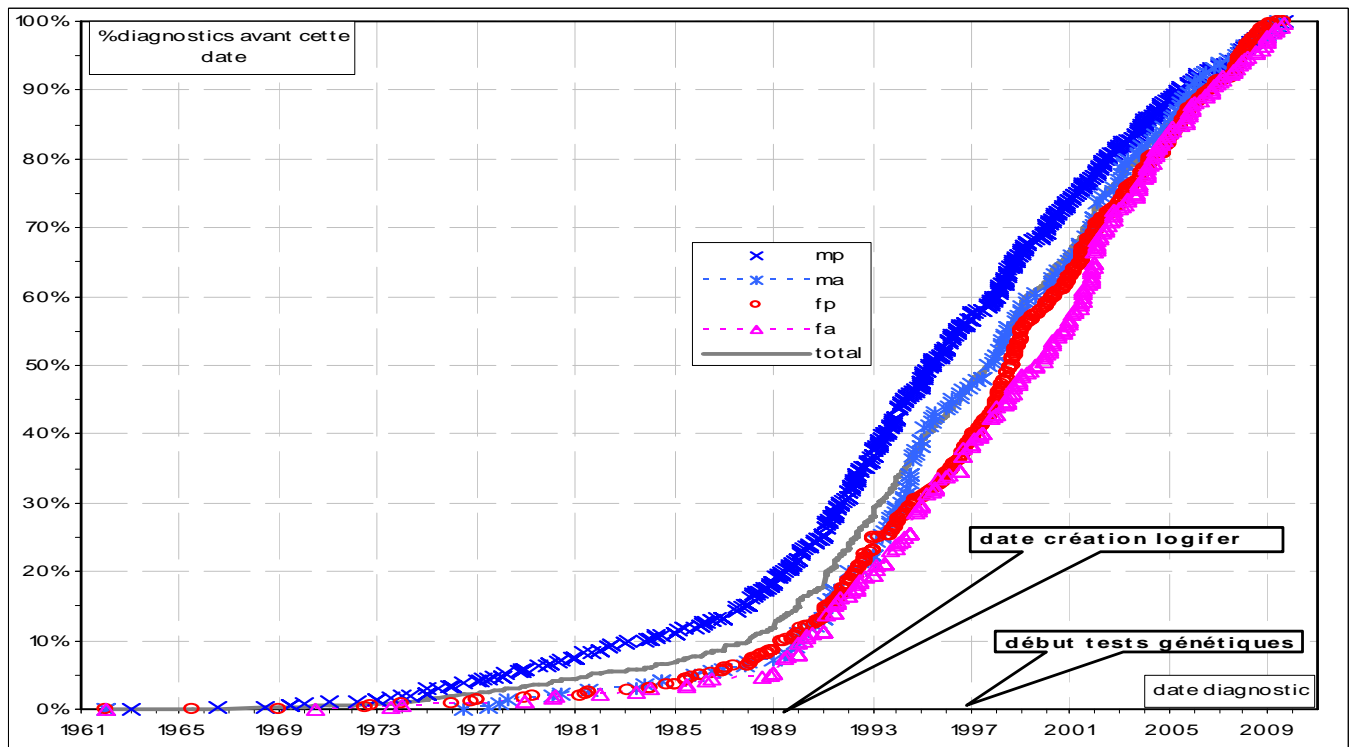
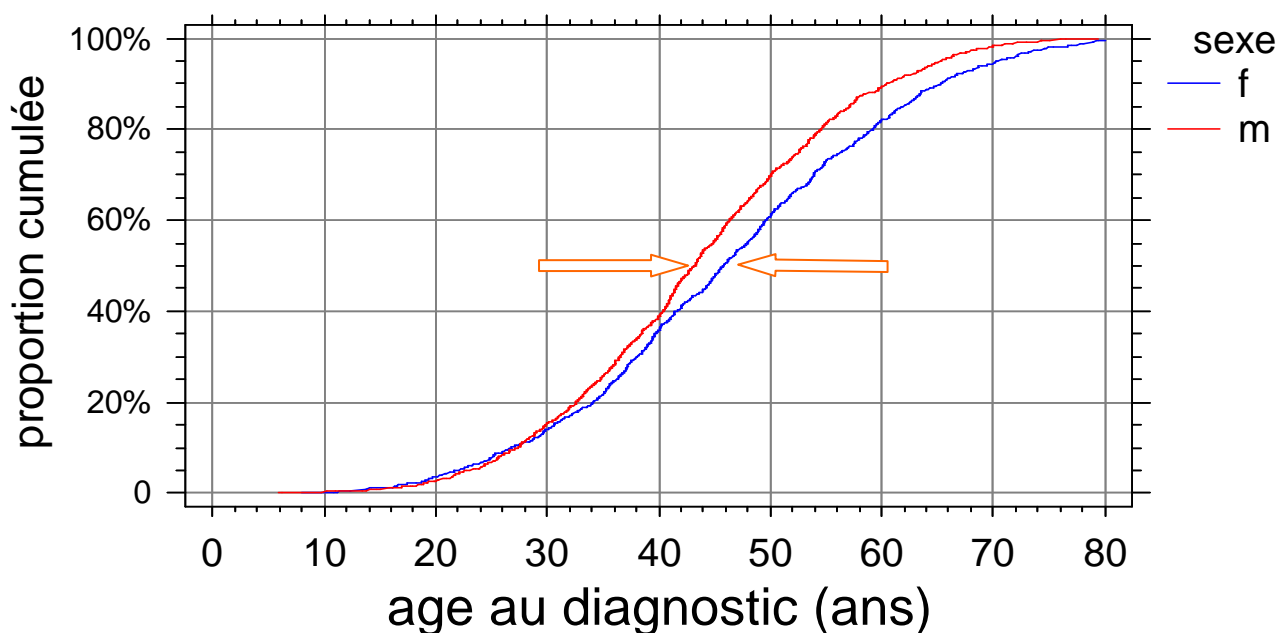


Figure 48: Age au diagnostic selon le sexe chez les homozygotes.

L'écart des médianes est d'environ 2.5 ans (flèches orange). Dans les dépistages familiaux, on teste exceptionnellement les enfants de moins de 18 ans car les critères phénotypiques ne sont pas définis pour eux. Ceci explique le peu de présence des adolescents et des enfants dans la cohorte.



L'origine géographique des patients est détaillée dans la Figure 49, 67.9% des patients viennent de Bretagne, 9.59% des Pays de Loire et 6.6% de Normandie. Les répartitions des origines des probants et des apparentés sont proches, ce qui est logique s'agissant des lieux de naissance. Le lieu de naissance est utilisé car il permet d'interroger plus facilement l'état civil pour déterminer le statut vital et la cause du décès. D'autre part il est difficile de connaître le

lieu de résidence des patients qui ne consultent pas directement dans notre hôpital. Ce lieu de résidence étant variable au cours du temps, il est difficile de le caractériser précisément. Enfin, le décès étant postérieur au diagnostic, nous ne connaissons pas le lieu de décès ni le lieu de résidence des survivants au moment où le point de situation est effectué sauf à pouvoir recontacter tous les patients un par un, ce qui ne peut être fait souvent. Tous les patients ne font pas leur traitement d'entretien dans notre service.

Figure 49: Département de naissance des homozygotes C282Y de LOGIFER.

1299 probants et 536 apparentés. La couleur correspond à la région d'origine lorsqu'elle représente une part notable du recrutement. Les départements ou regroupements de départements sont classés par ordre de fréquence décroissante dans la cohorte. La dernière colonne correspond aux fréquences cumulées. Les 4 départements bretons constituent l'essentiel du recrutement mais l'Ille et Vilaine, siège du service, ne représente que 34% du recrutement. Il faut également tenir compte du fait que la population de la capitale régionale s'accroît régulièrement depuis les années 60 par un apport de population des départements avoisinants et du reste de la France et que le lieu de naissance n'est pas forcément une indication précise du bassin d'attraction de la cohorte.

département naissance	probant			CUMUL
	non	oui	Total	
ille et vilaine	34.14%	34.41%	34.33%	34.3%
cote armor	13.43%	14.01%	13.84%	48.2%
morbihan	15.30%	11.47%	12.59%	60.8%
finistere	7.46%	7.01%	7.14%	67.9%
x métropole reste	3.54%	5.00%	4.58%	72.5%
manche	5.78%	3.93%	4.47%	76.9%
loire atlantique	2.80%	4.16%	3.76%	80.7%
banlieue parisienne	3.17%	3.93%	3.71%	84.4%
mayenne	3.17%	3.23%	3.22%	87.6%
x outremer + étranger	1.68%	2.39%	2.18%	89.8%
paris	1.31%	2.16%	1.91%	91.7%
maine et loire	0.93%	1.15%	1.09%	92.8%
seine maritime	0.93%	1.08%	1.04%	93.8%
sarthe	0.56%	1.15%	0.98%	94.8%
calvados	0.75%	0.62%	0.65%	95.5%
nord	0.93%	0.54%	0.65%	96.1%
vendée	0.56%	0.54%	0.54%	96.7%
yonne	0.93%	0.31%	0.49%	97.2%
orne	0.75%	0.38%	0.49%	97.7%
deux sèvres	0.75%	0.31%	0.44%	98.1%
seine et marne	0.19%	0.46%	0.38%	98.5%
pas de calais	0.37%	0.31%	0.33%	98.8%
somme	0.37%	0.31%	0.33%	99.1%
marne	0.19%	0.31%	0.27%	99.4%
loire et cher	0.00%	0.38%	0.27%	99.7%
eure	0.00%	0.31%	0.22%	99.9%
inconnu	0.00%	0.15%	0.11%	100.0%

D.1.2 Exhaustivité et valeurs représentatives des champs du fichier.

La Tableau 3 permet de suivre les valeurs représentatives pour les variables de la base LOGIFER les plus importantes pour décrire les patients. Le tableau détaillé est présenté en annexe. Le nombre d'évaluation des paramètres en fin de désaturation est sous estimé du fait que les examens biochimiques complets ne sont pas systématiquement réalisés à chaque saignée et que la désaturation peut être obtenue à un moment non anticipé, notamment du fait des phénomènes de rebond. Ils seront alors mesurés au prélèvement suivant, ce qui est suffisant cliniquement mais ne permet pas une comparaison stricte.

Le sexe et le mode de recrutement sont connus pour tous les patients. Très peu de patients présentent des traces d'hépatite virale B ou C.

Le traitement par saignée a été réalisé chez 1007/1036 probants (97.2%, 49 ans pour les non-traités) et 278/298 apparentés (93.3%, 28 ans) lorsque cette information est connue.

Tableau 3: Principales valeurs caractéristiques mesurées chez les homozygotes C282Y de LOGIFER.

*IRM: image par résonnance magnétique.

#HGPO: hyperglycémie provoquée oralement. 4 valeurs manquantes estimées à partir de l'hémoglobine glyquée selon la relation $\mu\text{mol/mL} = -4.5 + 2 \cdot \text{HbA1c}$.

\$: percentile de la distribution observée. Le percentile bas est choisi faible (5 pour mille) pour illustrer des valeurs non perturbées. Le percentile haut est choisi pour illustrer la valeur des 10-18 patients les plus perturbés.

£: IPP= interphalangienne, MCP= métacarpophalagienne, MTP= métatarsophalagienne.

classe	variable	détail / commentaires	unité	type	présent	manquant	minimum#	0.5 centile\$	médiane	99 centile \$	maximum
biométrie	alanine amino transférase	calé sur un seuil à 45	ui/L	quantitatif	1327	508	3	5	30	156	318
biométrie	aspartate amino transférase	calé sur un seuil à 35	ui/L	quantitatif	1296	539	4	6	22	110	425
biométrie	bilirubine totale		$\mu\text{mol/mL}$	quantitatif	365	1470	2.0	2.8	11.0	45.4	202.0
biométrie	score de Child	calculé	sans	quantitatif	274	1561	5	5	5	9	13
biométrie	cholestérol total		$\mu\text{mol/mL}$	quantitatif	593	1242	1.70	2.72	5.09	7.71	10.92
biométrie	cholestérol ldl		$\mu\text{mol/mL}$	quantitatif	348	1487	0.90	1.05	3.10	5.35	8.00
biométrie	concentration hépatique en fer biochimie	pour 774 biopsies	$\mu\text{mol/g}$	quantitatif	479	1356	11	13.878	287	761.5	989
biométrie	concentration hépatique en fer IRM*	pour 630 IRM réalisées	$\mu\text{mol/g}$	quantitatif	557	1278	0.1	23.9	200	500	510
biométrie	créatinine		$\mu\text{mol/mL}$	quantitatif	606	1229	13.4	46.0	78.0	138.6	294
biométrie	score de Falize	calculé	sans	quantitatif	35	1800	1.01563	1.6182	4.30168	24.836	98.361
biométrie	fer référence	calculé: au diagnostic sinon au début du traitement si moins de 6 mois d'écart	$\mu\text{mol/mL}$	quantitatif	1528	307	2	6	34	53	58
biométrie	fer sérique fin	pour 1151 traitements de désaturation	$\mu\text{mol/mL}$	quantitatif	306	1529	2	6	18	45	134
biométrie	ferritine référence	calculé: au diagnostic sinon au début du traitement si moins de 6 mois d'écart	$\mu\text{g/L}$	quantitatif	1592	243	1	4	660	6951	17988
biométrie	ferritine fin	pour 1151 traitements de désaturation	$\mu\text{g/L}$	quantitatif	553	1282	3	8	41	219	357
biométrie	fibrose histologique	METAVIR pour 773 biopsies	sans	quantitatif	691	1144	0	0	1	4	4
biométrie	gamma globulines		g/L	quantitatif	578	1257	4.1	4.6	9.2	20.9	28.4

classe	variable	détail / commentaires	unité	type	présent	manquant	minimum#	0.5 centile\$	médiane	99 centile \$	maximum
biométrie	gamma glutamyl transférase		ui/L	quantitatif	1186	649	3	5	27	269	882
biométrie	glycémie référence	calculé: au diagnostic sinon à T0 de l'HGPO#	µmol/mL	quantitatif	1018	817	2.8	3.6	5.2	8.8	29.4
biométrie	gramme de fer soustrait	calculé avec 0.5 g/L de sang	g	quantitatif	1082	753	0.2	0.3	4.3	26.1	68.0
biométrie	score de Guyader	calculé	%	quantitatif	1072	763	0.002	0.0025	0.03009	1	1
biométrie	hémoglobine référence	calculé: au diagnostic sinon au début du traitement si moins de 6 mois d'écart	g/dL	quantitatif	1108	727	5.9	10.7	14.4	16.9	18.4
biométrie	hémoglobine fin	pour 1151 traitements de désaturation	g/dL	quantitatif	419	1416	8.6	9.5	13.2	16.8	17.5
biométrie	leucocytes		giga/L	quantitatif	846	989	1.20	2.76	6.40	13.06	85.00
biométrie	phosphatases alcaline		ui/L	quantitatif	639	1196	10	19	135	374	1212
biométrie	plaquettes		giga/L	quantitatif	861	974	9	68	236	427	768
biométrie	protides		g/L	quantitatif	615	1220	43.0	53.0	69.0	82.9	88.0
biométrie	saturation de la transferrine référence	calculé: au diagnostic sinon au début du traitement si moins de 6 mois d'écart	%	quantitatif	1520	315	3	10	77	101	122
biométrie	saturation de la transferrine fin	pour 1151 traitements de désaturation	%	quantitatif	301	1534	6	8	36	88	100
biométrie	temps de prothrombine		%	quantitatif	518	1317	21	43	94	119	132
biométrie	transferrine référence	calculé: au diagnostic sinon au début du traitement si moins de 6 mois d'écart	g/L	quantitatif	1472	363	0.4	0.9	1.8	3.0	18.8
biométrie	transferrine fin	pour 1151 traitements de désaturation	g/L	quantitatif	290	1545	1.1	1.2	2.2	4.1	11.9
biométrie	triglycérides		µmol/mL	quantitatif	582	1253	0.33	0.38	1.10	4.07	12.00
clinique	peau et phanères	présence d'une des lésions au moins	sans	qualitatif	1162	673	non	---	---	---	oui
clinique	ostéo- arthropathie	présence d'une des atteintes au moins	sans	qualitatif	1222	613	non	---	---	---	oui

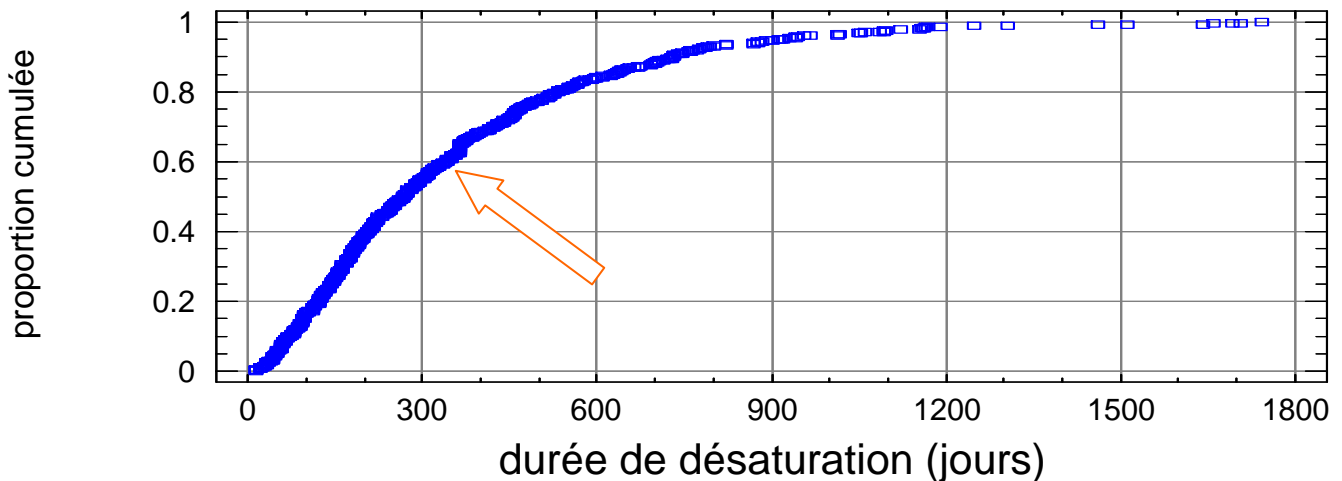
classe	variable	détail / commentaires	unité	type	présent	manquant	minimum#	0.5 centile\$	médiane	99 centile \$	maximum
clinique	arthropathie atteinte axiale		sans	qualitatif	755	1080	non	---	---	---	oui
clinique	arthropathie autres articulations		sans	qualitatif	880	955	non	---	---	---	oui
clinique	arthropathie cheville poignet		sans	qualitatif	883	952	non	---	---	---	oui
clinique	arthropathie genou hanche		sans	qualitatif	882	953	non	---	---	---	oui
clinique	arthropathie IPP MCP MTP£		sans	qualitatif	885	950	non	---	---	---	oui
clinique	arthropathie ostéoporose		sans	qualitatif	683	1152	non	---	---	---	oui
clinique	asthénie chronique		sans	qualitatif	1385	450	non	---	---	---	oui
clinique	asthénie dégradé		sans	quantitatif	1154	681		0	0	0	2
clinique	cardio-myopathie	présence d'une des atteintes au moins	sans	qualitatif	1212	623	non	---	---	---	oui
clinique	trouble du métabolisme du glucose	présence d'une des atteintes au moins	sans	qualitatif	1257	578	non	---	---	---	oui
clinique	diabète insulino-dépendant		sans	qualitatif	1327	508	non	---	---	---	oui
clinique	diabète non insulino-dépendant		sans	qualitatif	1329	506	non	---	---	---	oui
clinique	intolérance au glucose		sans	qualitatif	1239	596	non	---	---	---	oui
clinique	hyperglycémie à jeun		sans	qualitatif	989	846	non	---	---	---	oui
clinique	hépatopathie	présence d'une des lésions au moins	sans	qualitatif	1448	387	non	---	---	---	oui
clinique	hépatomégalie clinique		sans	qualitatif	1401	434	non	---	---	---	oui
clinique	hépatomégalie échographie		sans	qualitatif	1177	658	non	---	---	---	oui
clinique	hyperéchogénicité hépatique		sans	quantitatif	413	1422		0	0	0	2
clinique	hypertension portale échographie		sans	qualitatif	483	1352	non	---	---	---	oui
clinique	ascite		sans	qualitatif	865	970	non	---	---	---	oui
clinique	ictère		sans	qualitatif	864	971	non	---	---	---	oui
clinique	hypogonadisme bilan	présence d'une des lésions au moins	sans	qualitatif	551	1284	non	---	---	---	oui
contexte	âge au début des saignées	pour 1151 traitements de désaturation	an	quantitatif	928	907		13.5	15.2	44.8	79.7
contexte	date de naissance		date	quantitatif	1835	0	10/10/17	19/6/20	21/1/53	29/9/87	18/2/98
contexte	date de diagnostic		date	quantitatif	1804	31	1/1/63	3/1/71	28/8/98	10/2/10	10/9/10
interférence	poids		kg	quantitatif	1339	496		37	42	68	129
auxiliaire	taille		cm	quantitatif	1325	510		139	145	168	200
interférence	alcool consommation actuelle		sans	qualitatif	1396	439	---	---	---	---	---
interférence	alcool consommation passée		sans	qualitatif	583	1252	---	---	---	---	---
interférence	tabac statut	calculé: fumeur, ex-fumeur déclaré, non fumeur, inconnu	sans	qualitatif	851	984	---	---	---	---	---

classe	variable	détail / commentaires	unité	type	présent	manquant	minimum#	0.5 centile\$	médiane	99 centile \$	maximum
interférence	grossesse	0 pour 990									
	nombre	hommes	sans	quantitatif	1486	349	0	0	0	5	11
interférence	ménopause	dont 990 hommes									
		non documentés	sans	qualitatif	454	1381	non	---	---	---	oui
traitement	désaturation	pour 1151									
	durée	traitements de									
		désaturation	jours	quantitatif	767	1068	13	20	267	1270	1745
traitement	nombre de	pour 781 traités et									
	saignées	désaturés + 65 non									
		traités (zéro)	sans	quantitatif	535	1300	2	2	20	93	132

La durée de désaturation est décrite dans la Figure 50. La désaturation est considérée comme obtenue lorsque la ferritine sérique est descendue sous 50 $\mu\text{g/L}$ de façon stable sur au moins deux mesures successives quelque soit la saturation de la transferrine. 7 patients ne sont pas désaturés car il a été décidé de ne pas descendre au niveau du seuil habituel pour des raisons médicales. 25 patients étaient en cours de traitement. Il n'y a pas de durée de désaturation calculable lorsque le traitement initial a été interrompu sur des périodes de plusieurs mois.

Figure 50: Distribution des durées de traitement initial chez les patients homozygotes.

Durée entre le début du traitement initial et l'atteinte du seuil de désaturation pour les 765 patients saignés pour lesquels cette donnée est connue. 60% des patients sont désaturés en 1 an environ (flèche orange). Les derniers patients sont toujours en cours de traitement.



La CHF est modérément plus élevée chez les probants (moyenne 295, IQ= 190-367 contre 233, IQ= 143-312, (Figure 51 et Figure 52). La différence est plus significative entre les hommes et les femmes (moyenne 313, IQ= 214-388 contre 244, IQ= 155-313, Figure 51 et Figure 53). La CHF au diagnostic augmente en fonction de l'âge jusqu'à un âge avancé. Chez les femmes le décollage semble se faire après 50 ans, ce qui est compatible avec l'effet de la ménopause.

Figure 51: CHF au diagnostic en fonction de l'âge, du sexe et du mode de recrutement.

En abscisse, l'âge au diagnostic en jours, une tranche correspond approximativement à 10 ans. En ordonnée la CHF en $\mu\text{mol/g}$ de matière sèche. Figure du haut pour 509 hommes et en bas pour 359 femmes, à la même échelle. L'augmentation est plus nette pour les hommes que les femmes, particulièrement pour les probants. Chez les femmes, l'augmentation ne semble sensible que dans cette catégorie et après 50 ans.

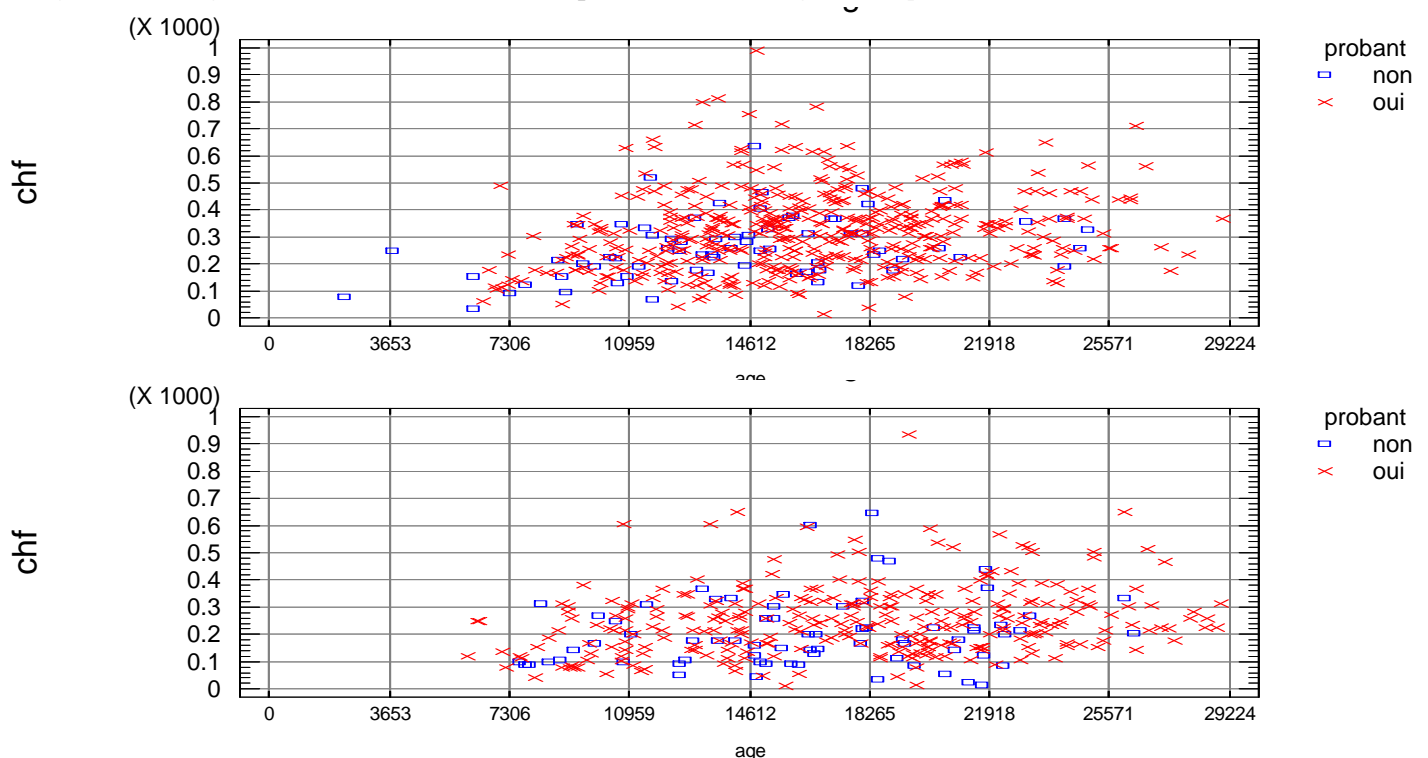


Figure 52: Comparaison des CHF selon le mode de recrutement.

Concentration Hépatique en Fer ($\mu\text{mol/g}$ de matière sèche), mesurée par biochimie ou à défaut par IRM. Ordonnée : distribution cumulée. Différence significative entre les probants et les apparentés par le test de Mann et Whitney, médiane 279 contre 219, $p < 10^{-6}$. La différence est constante de 100 à 400 $\mu\text{mol/g}$.

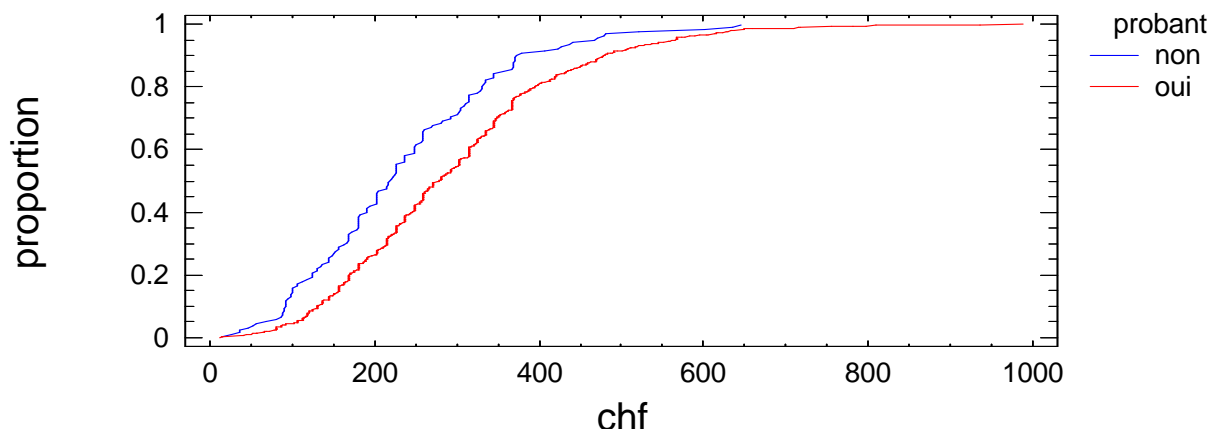
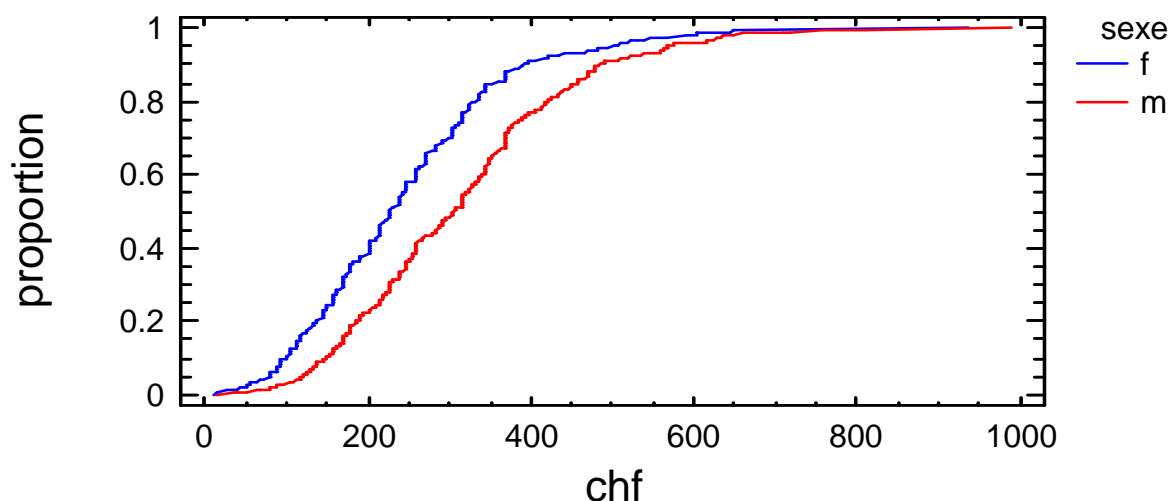


Figure 53: Comparaison des CHF selon le sexe.

Concentration Hépatique en Fer ($\mu\text{mol/g}$ de matière sèche), mesurée par biochimie ou à défaut par IRM. Ordonnée : distribution cumulée. Différence significative entre les femmes et les hommes par le test de Mann et Whitney, médiane 225 contre 303, $p < 10^{-8}$. Les proportions de valeurs fortes $> 500 \mu\text{mol/g}$ sont comparables.



Les grammes de fer soustraits (AIR) ont été calculés selon 2 modalités : le mode traditionnel à 0.5 g de fer par litre de sang et avec la formule complète en tenant compte des éléments connus. Ceux-ci sont : la durée de désaturation avec une absorption du fer mesurée ou forfaitaire à 2 g/j, la variation du stock d'hémoglobine, le nombre de gestation (1 gramme par enfant), le teneur en hémoglobine du sang au cours de la désaturation. Ceci permet de mieux juger de la charge en fer accumulée par l'organisme même si le fer à enlever au moment du diagnostic est inférieur à la prévision en cas de gestation. La Figure 54 illustre la distribution de l'AIR calculé au mieux et la Figure 55 compare les valeurs lorsque les éléments disponibles ont permis la correction. Dans ce cas, les courbes se croisent aux valeurs extrêmes montrant que la différence n'est pas univoque. La formule corrigée montre une valeur souvent plus élevée. La différence vient essentiellement des femmes pour lesquelles la grossesse permet de rajouter des grammes de fer (Figure 56). Malheureusement il n'a pas été possible de tenir compte des pertes par menstruation, les paramètres n'étant pas accessibles avec suffisamment d'assurance.

L'AIR augmente en fonction de l'âge comme la CHF (Figure 57). Cette figure est très proche de celles analysées dans la revue bibliographique (voir A.3.3.3). Au delà de 60 ans, si la tendance à l'augmentation se poursuit comme on le voit par la rareté des faibles valeurs, on ne voit plus de fortes valeurs ce qui diminue la moyenne. On peut supposer qu'il s'agit d'une influence du mode de recrutement qui se fait par extraction progressive des patients à fortes valeurs de la population, soit du fait de cofacteurs qui vont également précipiter le diagnostic (alcoolisme par exemple), soit par prédisposition génétique avec probablement le même résultat (pigmentation cutanée, atteinte

articulaire, fatigue). Il ne reste donc plus que des personnes à faible accumulation dans la population, ce que montre le fait qu'à tout âge, les probants présentent des valeurs supérieures aux apparentés.

Figure 54: Différence entre les AIR selon le mode de recrutement.

Abcisse : gramme de fer soustrait mesuré par la formule complète lorsque les éléments sont disponibles. Ordonnée : distribution cumulée. Différence significative entre les probants et les apparentés par le test de Mann et Whitney, médiane 5.2 contre 3.7 g, $p < 10^{-7}$. 10% des apparentés ont accumulé plus de 10 g de fer

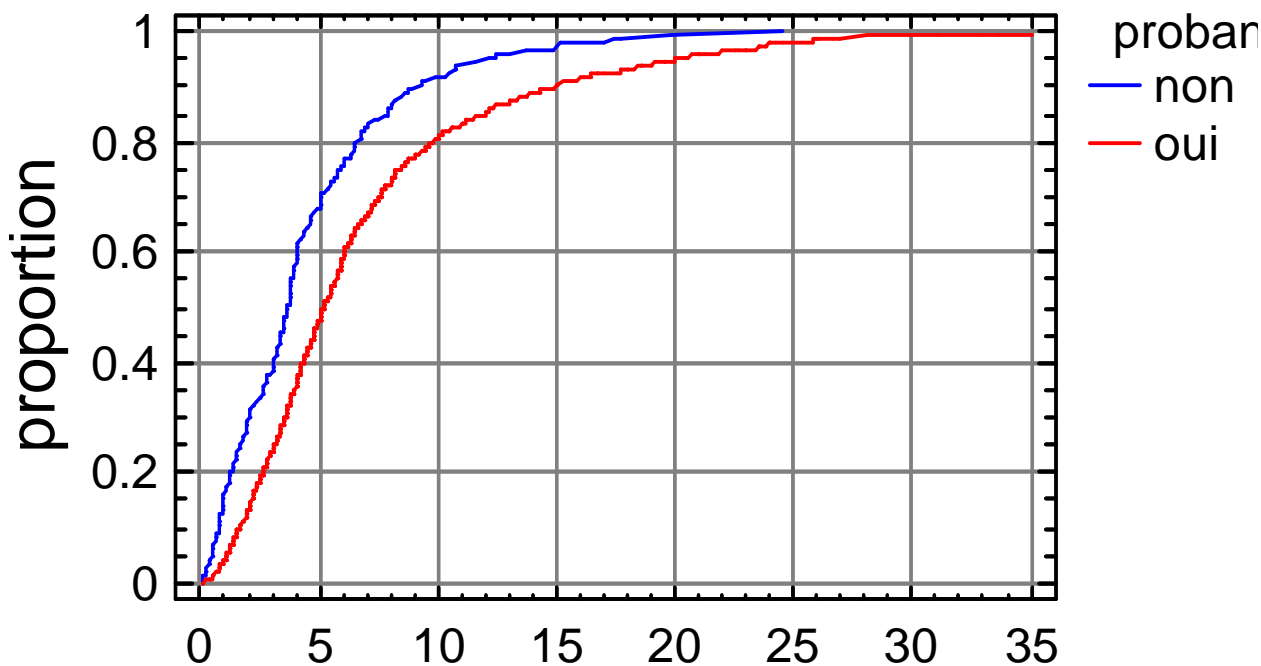


Figure 55: Différence entre les AIR selon le mode de calcul.

Abcisse : gramme de fer soustrait mesuré par la formule complète lorsque les éléments sont disponibles. Ordonnée : distribution cumulée. Calcul par la formule complète en bleu et en rouge par la formule simplifiée. Seuls les cas où les valeurs sont calculables sont illustrés. La différence est sousestimée car tous les éléments de la formule complète n'étaient pas forcément disponibles (hémoglobine pendant et en fin de traitement, durée du traitement). Différence significative par le test de Mann et Whitney, médiane 4.8 contre 4.3 g, $p < 4.10^{-3}$. Les courbes se croisent au départ et à la fin montrant que la différence n'est pas univoque.

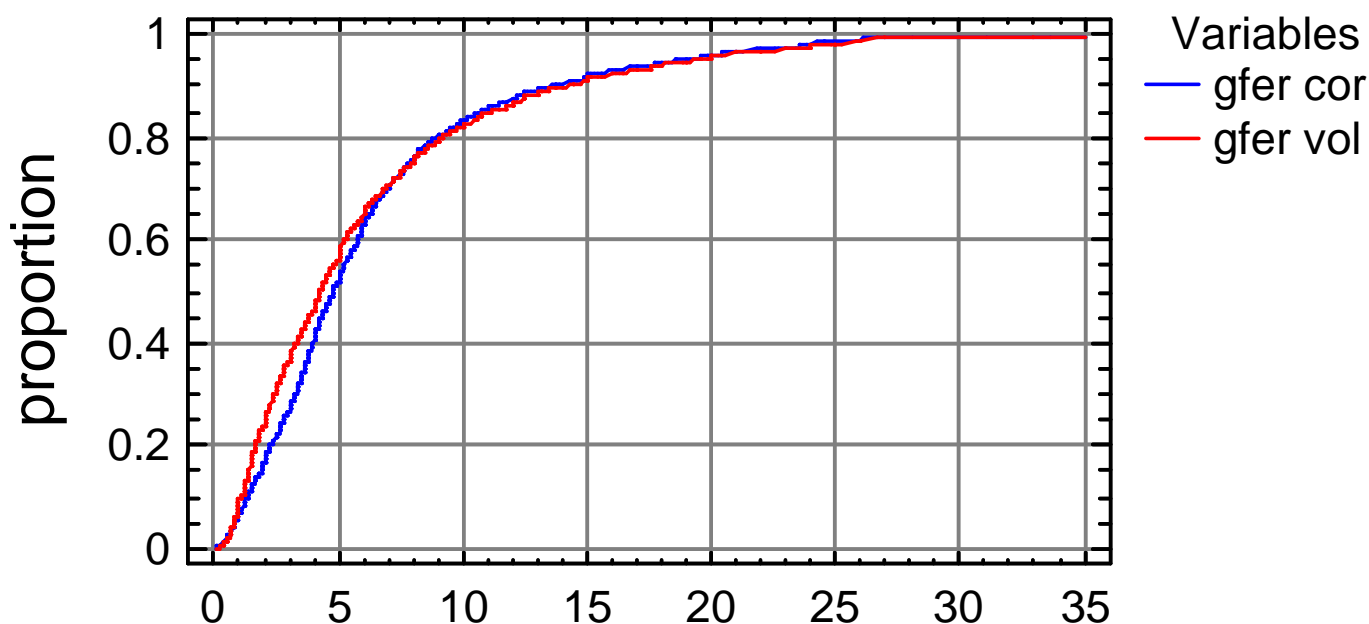
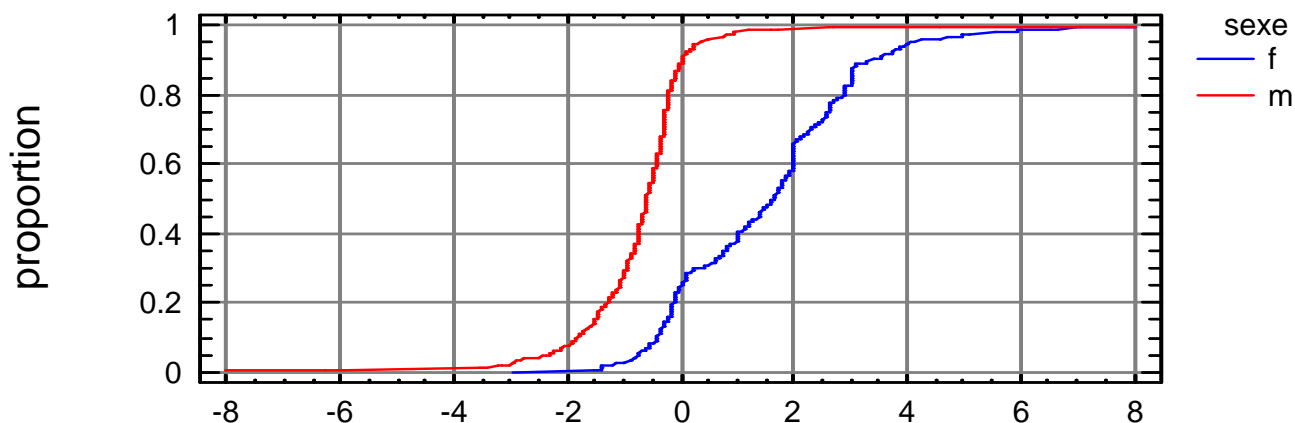


Figure 56: Ecart entre le fer accumulé mesuré par le sang soustrait ou par la formule complète.

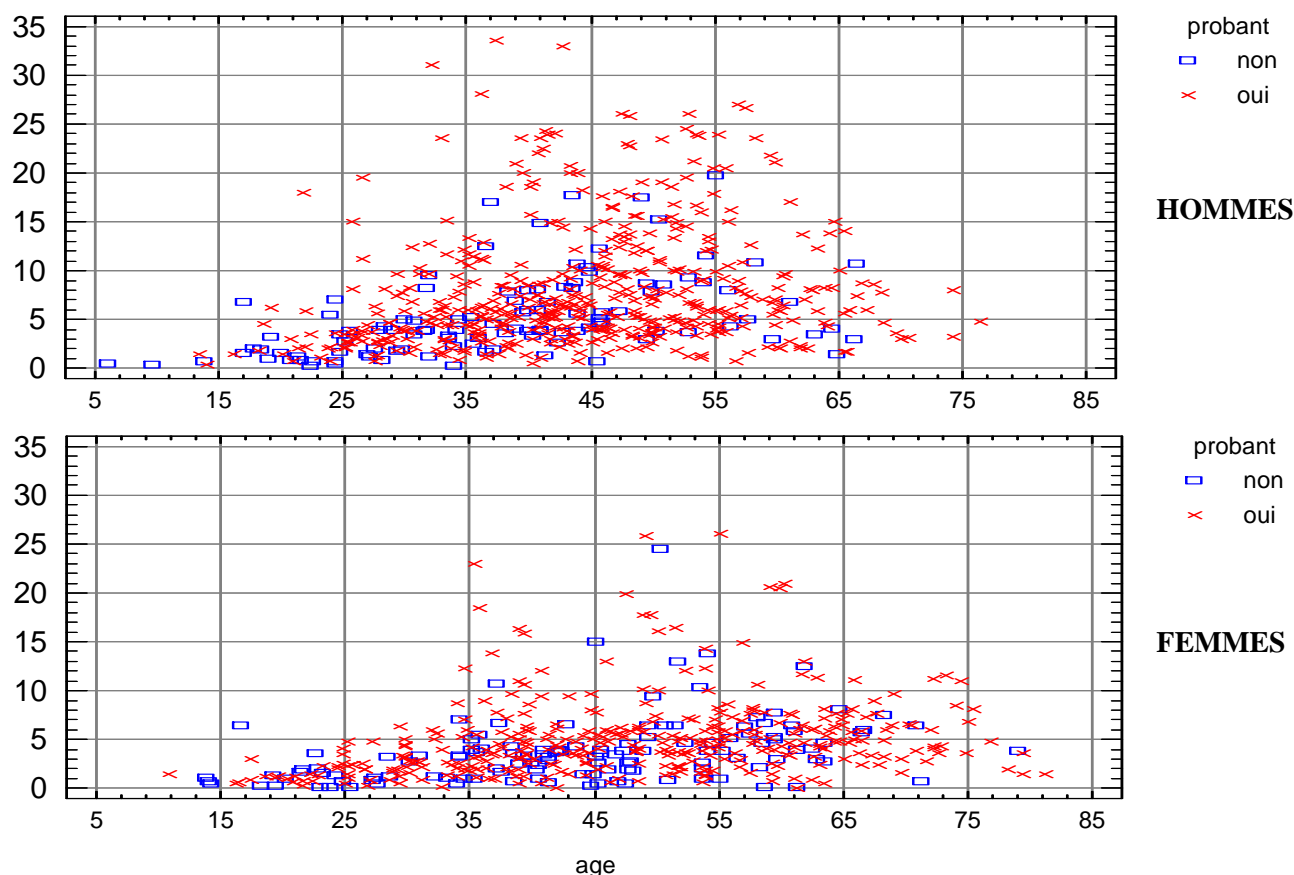
L'écart est mesuré en gramme de fer sur l'abscisse. En ordonnée : distribution cumulée. On constate que chez les 394 femmes le fer total accumulé est supérieur au fer soustrait dans 75% des cas alors que chez les 410 hommes, la formule classique surestime le fer soustrait dans 90% des cas et de plus de 1.07 g dans 25% des cas.



L'analyse détaillée par durée passée dans chaque tranche d'âge découpé de façon régulière (tranche de 5 ans ou par fréquence (décile des âges au diagnostic) n'apporte pas d'informations pertinentes (modèle linéaire généralisé) : certaines tranches d'âge contribuent significativement (20-35 ans et 45-50 ans par exemple) et certaines tranches sont différenciées selon le sexe (plus vite chez les hommes de 60-65 ans par exemple) mais sans logique et selon une organisation différente lorsque les autres paramètres du modèle changent. Dans un exemple, les coefficients significatifs sont de l'ordre de 0.3 g de fer par an en moyenne, un peu plus pour des âges moyens (données non illustrées).

Figure 57: AIR en fonction de l'âge selon le sexe et le mode de recrutement.

En abscisse, l'âge au diagnostic en années. En ordonnée l'AIR en g calculé par la formule complète. Figure du haut pour 603 hommes et en bas pour 496 femmes, à la même échelle. L'augmentation est nette jusque 60 ans mais la vitesse semble comparable pour les probants et les apparentés, particulièrement chez les femmes ou pour les probants. Après 60 ans on ne découvre plus de fortes valeurs et les graphiques des hommes et des femmes se ressemblent beaucoup.



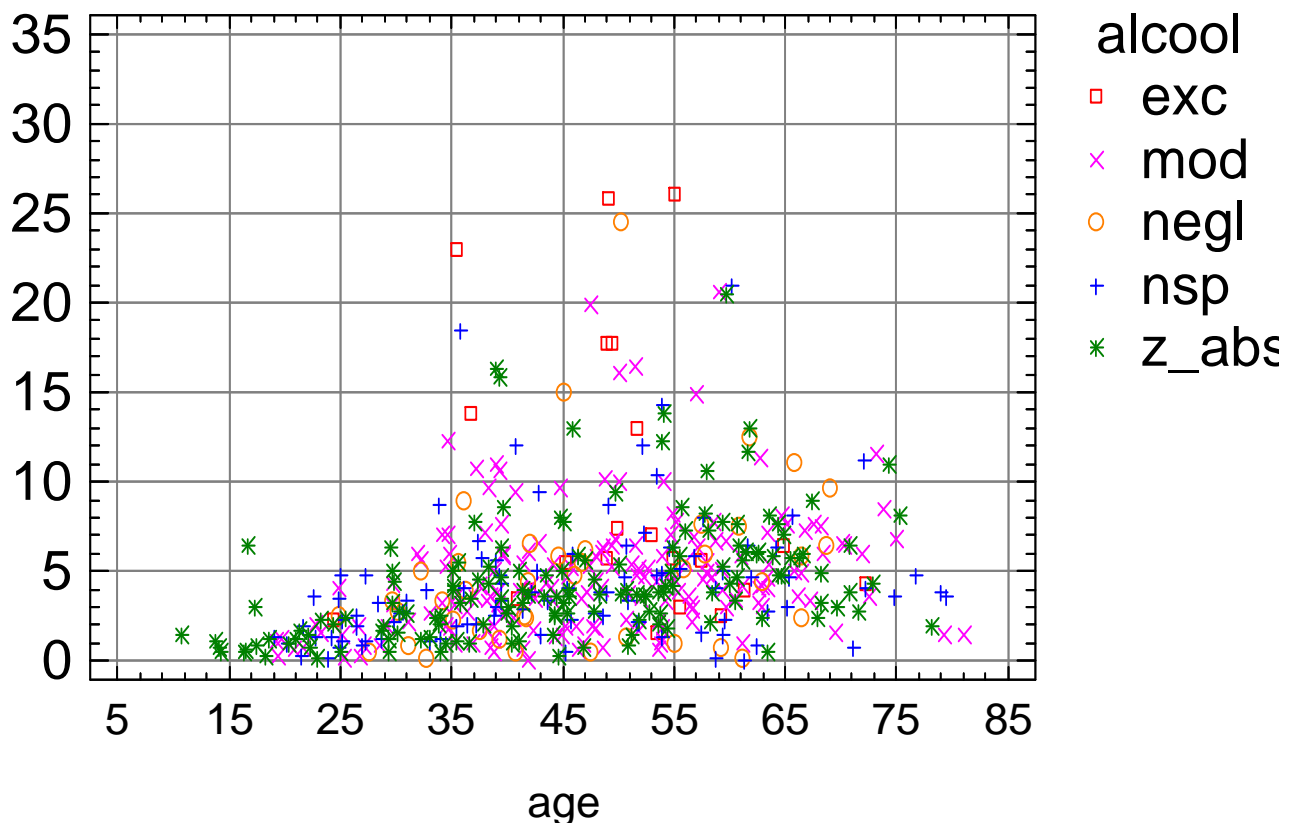
L'effet de la consommation d'alcool sur cette relation est étudié dans le même modèle. La consommation d'alcool est mesurée qualitativement en fonction de la consommation déclarée passée et au moment du diagnostic, la plus forte consommation primant dans la conclusion. Une approche quantitative n'a pas été possible car le détail de la consommation manquait dans 59% des cas. La contribution de l'alcool est significative ($p < 0.02$ par exemple pour R^2 à 0.28). Les consommations excessives sont les plus contributrices. La Figure 58 illustre la situation chez les femmes où le moindre nombre de cas permet une meilleure visualisation de la situation. L'augmentation continue de la charge en fer avec l'avancement en âge est claire chez les non buveuses jusqu'à un âge avancé, en vert. Il reste toutefois des personnes âgées de plus de 65 ans ayant accumulé peu de fer. La relative imprécision vient également du caractère déclaratif de la consommation qui ne permet pas de placer correctement tous les patients par rapport à un seuil.

Il conviendrait de construire un modèle complexe avec un processus de sélection au recrutement fondé sur un niveau de charge atteint et une méthode précise d'estimation de la charge en fer accumulée à l'âge de diagnostic. Malheureusement, ce dernier point nécessite de suivre une cohorte ou reconstituer son historique sur 40 ans au moins, ce qui est peu accessible actuellement.

De plus, la faible contribution des facteurs étudiés et l'absence de logique simple (coefficients alternativement positifs et négatifs dans des tranches d'âge successives) font penser que les histoires individuelles ont un poids important et que la vitesse d'accumulation ne peut être vraiment comprise que par des mesures répétées directes et représentatives de la surcharge. Le rythme d'accumulation de l'ordre de 0.3 g/an évoqué dans la littérature et encore vu dans cette cohorte, montre que les mesures doivent être suffisamment espacées pour que des résultats significatifs soient mesurables avec les inconvénients que cela a en terme d'incidence de facteurs de surcharges ou décharges secondaires entretiens.

Figure 58: AIR chez les femmes en fonction de l'âge selon la consommation d'alcool.

En abscisse, l'âge au diagnostic en années. En ordonnée l'AIR en g calculé par la formule complète pour 496 femmes. Catégorie de consommation d'alcool : 21 exc= excessive >3unités/j, 178 mod= modérée, 39 neg= occasionnelle non quantifié, 100 nsp= inconnue, 158 z_abs= abstinent. La relation n'est pas simple mais clairement les fortes consommatrices sont diagnostiquées à un âge intermédiaire avec des charges en fer importantes par rapport aux autres. La proportion de points roses est également supérieure dans la tranche 5-15 g par rapport aux points verts des abstinentes. Il est probable qu'une partie des patients à consommation occasionnelle ne sont pas des petits consommateurs sur une longue période. Les patients sont les mêmes que dans la Figure 57.



D.1.3 Relations et profils

D.1.3.1 Profils cliniques

La fréquence des atteintes cliniques est détaillée dans le Tableau 4. Toutes les atteintes traditionnelles sont plus fréquentes chez les probants illustrant leur mode de recrutement par des signes d'appel. Les fréquences des formes graves détaillées ne sont généralement pas différentes selon le mode de recrutement. C'est lié à leur faible prévalence dans l'absolu et au fait qu'en leur absence, les médecins n'ont souvent pas jugé utile de compléter l'item et les valeurs sont donc manquantes, surestimant la prévalence et diminuant la puissance du test statistique.

Les apparentés sont toutefois loin d'être indemnes de ces signes cliniques, ce qui complique le calcul de la pénétrance. La proportion des apparentés dans la cohorte LOGIFER n'est pas représentative de la population générale, ce qui empêche des calculs directs de la pénétrance. En outre, la définition de certains aspects cliniques n'est pas spécifique et il faudrait connaître leur distribution dans une population équivalente non mutée pour faire un calcul pertinent. Ce calcul est d'autant plus difficile que l'effet de l'hémochromatose peut simplement être d'anticiper la survenue de certaines lésions comme la fibrose hépatique et la pénétrance clinique dépendra donc de l'âge. Au final elle peut se réduire avec le temps si la lésion devient courante dans la population générale.

La stéatose est la seule atteinte qui soit autant ou plus fréquente chez les apparentés que chez les probants montrant qu'elle intervient peu dans l'expression clinique de l'hémochromatose. Les procédures de dépistage fondées sur le niveau de ferritine ne peuvent éliminer son impact que par le passage par un test génétique et une réinterprétation du niveau de surcharge.

Le détail des atteintes chez les probants en fonction du motif de consultation est détaillé dans le Tableau 4.

- Pour les patients détectés suite à un bilan de santé, la présence d'une asthénie ou d'une hépatopathie est en excès, ce qui fait penser qu'il s'agit là des présentations cliniques les moins suggestives d'une hémochromatose pour la population et les médecins en ville.
- Pour ceux envoyés pour une suspicion d'une surcharge en fer suite à des signes "spécifiques" les atteintes cutanées sont les plus représentées alors que relativement peu sont atteints d'asthénie chronique sans doute jugée comme peu spécifique et d'hépatopathie probablement du fait d'un diagnostic différentiel déjà établi.
- Pour ceux qui sont venus consulter pour des maladies autres au cours desquelles on découvre une hémochromatose, on signale une proportion relativement importante de cas d'hypogonadisme. Celui-ci pourrait être un signe d'appel négligé de la part du patient mais reconnu par le praticien au cours de la consultation et orientant le diagnostic complémentaire car classiquement décrit bien que peu fréquent en réalité.
- Les cas référés comportent une forte proportion d'hépatopathie sans doute pour des questions de prise en charge complexe avec des patients présentant plusieurs causes d'hépatopathie.

Tableau 4 : Fréquence des atteintes cliniques selon le mode de recrutement chez les homozygotes.

Les pourcentages sont calculés par rapport aux réponses connues, variables selon les critères (voir annexes). La stéatose isolée n'est pas comptée parmi les hépatopathies. Signification selon la loi hypergéométrique. L'hypogonadisme a été moins systématiquement enregistré chez les femmes, entraînant une surestimation du taux d'atteinte de la population. Les valeurs significatives sont surlignées en rose

pourcentage d'atteinte		proband		tous	p
		non	oui		
asthénie chronique		25.33%	44.48%	40.33%	< 0.0001
peau et phanères		35.47%	52.31%	48.93%	< 0.0001
ostéo-articulaire		27.02%	40.41%	37.69%	< 0.0002
hypogonadisme		1.68%	6.39%	5.01%	< 0.02
métabolisme du glucose		7.84%	19.32%	15.97%	< 0.0001
détail si connu	hyperglycémie à jeun	0.75%	2.31%	1.96%	> 0.144
	intolérance au glucose	3.73%	10.24%	8.34%	< 0.001
	diabète type I	0.75%	2.46%	1.96%	> 0.083
	diabète type II	2.24%	3.62%	3.22%	> 0.108
cardiopathie		0.37%	4.77%	3.49%	< 0.0002
hépatopathie		13.87%	37.71%	31.54%	< 0.0001
détail si connu	ascite	0.00%	0.56%	0.41%	0.2399
	varices œsophage	0.00%	1.40%	1.04%	0.0917
	hypertension portale	0.27%	0.84%	0.69%	>0.43
	gastrite d'hypertension	0.53%	1.21%	1.04%	>0.51
	stéatose	23.96%	22.41%	22.67%	>0.42
	hépatomégalie	9.67%	25.40%	22.07%	< 0.0001

Tableau 5: Détail des atteintes cliniques chez les probants homozygotes C282Y selon le motif de consultation.

Les cases surlignées en bleu sont en sous-effectif relatif par rapport au reste du tableau et les cases en brun sont en sur-effectif ($p < 0.05$).

Fer: signe d'appel lié au fer ayant motivé la consultation. Non fer: hémochromatose découverte lors de l'exploration d'une autre maladie. Référé: patient référé sans qu'on sache le motif initial de la consultation. Bilan: hémochromatose découverte suite à un bilan de routine.

pourcentage d'atteinte chez les probants	motif de consultation			
	fer	non fer	référé	bilan
asthénie chronique	44.9%	45.2%	17.8%	33.1%
peau et phanères	71.2%	33.6%	12.4%	15.6%
ostéo-articulaire	48.6%	30.1%	9.3%	20.0%
hypogonadisme	9.2%	11.0%	4.7%	3.2%
métabolisme du glucose	25.6%	15.1%	5.4%	18.2%
cardiopathie	8.2%	4.8%	2.3%	2.5%
hépatopathie	36.3%	40.4%	23.3%	26.3%
effectif	465	146	129	559

La description des formes cirrhotiques est détaillée dès maintenant en raison de leur impact majeur sur le devenir et la prise en charge du patient. 692 patients ont eu une biopsie dont 590 probants (Tableau 6). 226 avaient une fibrose au moins égale à 3 selon la classification METAVIR (6.6% sont des apparentés). 246 n'avaient aucune lésion (21.1% d'apparentés). Le mode de recrutement est lié au pourcentage de stade lésionnel avancé (test du χ^2 , $p < 0.0002$).

Tableau 6: Résultats des biopsies chez les homozygotes selon le mode de recrutement.

CAS= nombre de patients. μ = moyenne arithmétique. guyader= indice de Guyader (voir D.4) Fibrose classée selon le stade METAVIR. 692 biopsies exploitables.

fibrose F	Variable	proband		
		non	oui	Total
0	CAS	52	194	246
	μ Guyader	0.03	0.09	0.08
1	CAS	23	97	120
	μ Guyader	0.23	0.17	0.18
2	CAS	12	88	100
	μ Guyader	0.40	0.52	0.50
3	CAS	5	70	75
	μ Guyader	1.00	0.79	0.79
4	CAS	10	141	151
	μ Guyader	0.90	0.92	0.92
CAS		102	590	692
μ Guyader		0.21	0.39	0.36

L'indice de Guyader a pu être calculé pour 519 patients dont 372 probants pour lesquels la biopsie n'a pas été faite ou n'a pas été transmise (Tableau 7). Il permet de penser que 32 d'entre eux ont une fibrose avancée (18.8% d'apparentés) et 452 n'ont pas d'atteinte histologique notable du foie (30.1% d'apparentés). L'effet du mode de recrutement est moins net ($p < 0.063$). On peut y voir l'effet d'un biais d'indication, la biopsie n'étant pas réalisée lorsqu'on pense que les lésions sont peu probables, quelque soit le mode de recrutement. Sur l'ensemble des 2 groupes, on peut penser que 177 d'entre eux ont une cirrhose histologique (14.6%), soit 3.01 fois plus chez les probants.

Tableau 7: Prédiction de la fibrose selon l'indice de Guyader en l'absence de biopsie selon le mode de recrutement.

CAS= nombre de patients. μ = moyenne arithmétique. guyader= indice de Guyader. La classification METAVIR est remplacée par 5 groupes arbitraires selon la valeur de l'indice dont les limites sont assez prédictives des stades F (voir D.4) 692 biopsies exploitables.

Classe guyader	Variable	proband		
		non	oui	Total
0.00-0.15	CAS	136	316	452
	μ Guyader	0.02	0.03	0.03
0.15-0.25	CAS	3	9	12
	μ Guyader	0.19	0.19	0.19
0.25-0.65	CAS	2	21	23
	μ Guyader	0.57	0.36	0.38
0.65-0.85	CAS	2	4	6
	μ Guyader	0.75	0.71	0.72
0.85-1.00	CAS	4	22	26
	μ Guyader	0.99	0.97	0.97
CAS		147	372	519
μ Guyader		0.07	0.11	0.10

L'analyse de la consommation d'alcool a été évaluée par une régression de Poisson comparant les consommations au diagnostic et passée en tenant compte du sexe et du mode de recrutement. La consommation d'alcool est plus fréquente chez les probants (rapport de fréquence des buveurs excessifs= 2.8, ET= 126%, buveurs modérés= 1.7, ET= 117%) et chez les hommes (2.0 à 9.3 selon le niveau de consommation, ET= 128%). Ces différences sont plus marquées pour la consommation au diagnostic. Les attitudes sont fortement conservées particulièrement pour les consommations, excessives ou non. Ceci justifie que par la suite, on créera une variable unique pour les consommations actuelle et passée en se fondant sur la consommation la plus importante.

La consommation de tabac est inconnue à 54% pour le passé et 67% pour le présent. 15% des homozygotes sont déclarés fumeurs pour chaque période représentant 22% de fumeurs actuels ou anciens. 46% des anciens fumeurs ont arrêté et seulement 2.5% n'indiquent pas leur consommation actuelle. 1 des 270 fumeurs actuels se déclare nouveau fumeur alors que 44% n'indiquent pas leur passé de consommation.

Les affections de la peau et des phanères sont décrites sous 4 formes : ichtyose, mélanodermie, leuconychie, koïlonychie. Les profils sont décrits dans la Figure 59. La mélanodermie est confirmée comme la forme prédominante (présente dans 91% des formes cutanées), fréquente (44% des patients) et le plus souvent isolée (422/517). Les trois autres formes sont présentes de façon isolée à des fréquences comparables (12, 11, 9) avec une préférence pour la koïlonychie si on tient compte de 7 cas incomplètement décrits vis-à-vis de l'ichtyose, qui a peu de chances d'avoir été oubliée. Il y a 3 cas de leuconychie dans la même situation. Les associations 2 à 2 sont étudiées à l'aide d'une régression logistique où l'absence de signes sert de niveau de base. 3 associations marquantes sont significatives :

Ichtyose avec koïlonychie surreprésentée (3.65, IC= 1.67-7.86),

Mélanodermie avec leuconychie sousreprésentée (0.16, IC= 0.075-0.33),

Mélanodermie avec koïlonychie sousreprésentée (0.13, IC= 0.63-0.27).

Les autres associations notables sont liées à des valeurs manquantes.

Figure 59: Associations des profils cliniques avec atteinte de la peau et des phanères.

Pour les 569 patients homozygotes C282Y pour lesquels une atteinte de la peau et/ou des phanères est déclarée. Les 29 profils sont classés par ordre de fréquence puis de nombre de signes associés. Il est probable que les items non renseignés sont négatifs dans la majorité des cas.

nombre	mélanodermie	koïlonychie	leuconychie	ichtyose
201	oui	non	non	non
182	oui	manquant	manquant	manquant
38	oui	non	non	manquant
21	oui	non	non	oui
15	oui	non	oui	non
12	oui	oui	non	oui
12	non	oui	non	non
11	non	non	oui	non
10	oui	oui	non	non
9	oui	oui	non	manquant
9	non	non	non	oui
8	oui	non	oui	manquant
7	non	oui	non	manquant
6	oui	non	oui	oui
5	oui	oui	oui	manquant
4	oui	oui	oui	non
3	non	non	oui	manquant
2	oui	oui	manquant	manquant
2	oui	manquant	manquant	oui
2	non	non	oui	oui
1	oui	manquant	oui	manquant
1	non	oui	oui	oui
1	non	oui	oui	non
1	non	non	non	manquant
1	non	oui	oui	manquant
1	oui	manquant	manquant	non
1	manquant	oui	manquant	manquant
1	manquant	non	non	oui
2	manquant	manquant	manquant	manquant
oui	517	65	58	54
non	48	316	321	255

Les affections ostéo-articulaires sont décrites sous 6 formes selon le segment atteint : extrémités, cheville / poignet, genou / hanche, axiale, autres articulations, ostéoporose. Les profils sont décrits dans le Tableau 8. Le nombre moyen de signes présentés par patient est de 1.27, toutefois la localisation n'est pas connue dans 130/461 cas. La localisation la plus représentée est l'atteinte des articulations distales (59%). La plus rare est l'ostéoporose dans 6.3% des cas. La régression logistique identifie 3 associations intéressantes s'excluant :

Segment axial et des extrémités des membres, métapode et acropode, (0.30, IC 0.17-0.53),

Segment axial et des articulations du basipode (0.43, IC 0.22-0.84),

Autres articulations (épaule-coude essentiellement) et des extrémités des membres (0.55, IC 0.35-0.87).

Tableau 8: Fréquences des différentes localisations des atteintes ostéo-articulaires chez l'homozygote C282Y.
89 profils représentés pour les patients déclarés comme ayant une atteinte ostéoarticulaire. Articulation IPP= interphalangiennes, MCP= métacarpophalangiennes, MTP= métatarsophalangiennes. Les items non renseignés sont ici aussi plus probablement des absences de lésions à l'exception de l'ostéoporose dont le diagnostic clinique n'est pas évident. Toutefois, vu le jeune âge des patients de la cohorte au moment du diagnostic et la faible liaison entre l'hémochromatose et l'ostéoporose si tant est qu'elle existe, il est probable que ce signe est peu présent dans l'absolu et donc pour beaucoup de valeurs manquantes.

total	apparentés	probants	IPP MCP MTP	genou hanche	cheville poignet	autres articulations	atteinte axiale	ostéoporose
130	19	111	manquant	manquant	manquant	manquant	manquant	manquant
44	9	35	oui	non	non	non	non	non
16	2	14	oui	non	oui	non	non	non
15	1	14	oui	oui	oui	non	non	non
13	0	13	oui	oui	non	non	non	non
13	2	11	non	oui	non	non	non	non
12	4	8	non	non	non	non	oui	non
11	2	9	oui	non	non	non	manquant	manquant
11	2	9	non	non	oui	non	non	non
10	4	6	non	oui	oui	non	non	non
9	3	6	non	non	non	oui	non	non
8	1	7	non	oui	non	non	oui	non
8	0	8	non	oui	non	non	manquant	manquant
7	3	4	non	oui	non	oui	non	non
6	0	6	oui	non	non	oui	non	non
6	1	5	non	non	non	oui	manquant	manquant
5	1	4	oui	oui	non	non	non	manquant
5	0	5	oui	oui	non	non	manquant	manquant
5	1	4	oui	non	non	oui	manquant	manquant
5	0	5	oui	non	non	non	non	manquant
4	0	4	oui	oui	oui	oui	manquant	manquant
4	0	4	oui	non	oui	oui	manquant	manquant
4	0	4	oui	non	oui	non	non	manquant
4	0	4	non	non	non	oui	oui	non
4	0	4	non	non	oui	non	manquant	manquant
4	1	3	non	non	non	non	non	oui
3	0	3	oui	oui	oui	oui	non	non
3	0	3	oui	oui	oui	non	manquant	manquant
3	1	2	oui	non	non	oui	oui	non
3	1	2	oui	oui	non	non	oui	non
3	0	3	oui	non	oui	oui	non	non
3	1	2	oui	non	non	oui	non	manquant
3	0	3	oui	non	non	non	oui	non
3	1	2	non	non	oui	non	oui	non
3	1	2	oui	manquant	manquant	manquant	manquant	manquant
3	1	2	manquant	oui	manquant	manquant	manquant	manquant
2	0	2	oui	oui	non	oui	non	manquant
2	0	2	oui	non	oui	non	oui	non
2	0	2	oui	non	non	oui	non	oui
2	0	2	non	oui	oui	oui	non	non
2	0	2	non	oui	non	oui	oui	non
2	0	2	non	oui	non	oui	oui	manquant
2	0	2	oui	non	oui	non	manquant	manquant
2	0	2	non	non	oui	oui	non	non
2	1	1	non	non	non	oui	oui	manquant
2	0	2	non	oui	non	manquant	manquant	manquant
2	0	2	non	non	non	oui	manquant	non
2	0	2	manquant	manquant	manquant	oui	manquant	manquant
2	0	2	non	non	non	non	oui	manquant
2	0	2	non	non	non	non	non	manquant
2	1	1	manquant	manquant	manquant	manquant	manquant	non
1	0	1	oui	oui	oui	oui	oui	non
1	0	1	oui	oui	oui	non	non	oui

total	apparentés	probants	IPP MCP MTP	genou hanche	cheville poignet	autres articulations	atteinte axiale	ostéoporose
1	0	1	oui	oui	non	oui	oui	non
1	0	1	oui	oui	non	non	oui	oui
1	1	0	oui	non	oui	oui	oui	non
1	0	1	manquant	oui	oui	non	oui	oui
1	1	0	oui	oui	non	oui	non	non
1	0	1	oui	oui	manquant	oui	manquant	manquant
1	0	1	oui	oui	non	non	oui	manquant
1	0	1	oui	non	oui	oui	non	manquant
1	0	1	oui	manquant	oui	manquant	oui	non
1	0	1	oui	manquant	oui	manquant	oui	manquant
1	0	1	oui	non	oui	non	non	oui
1	0	1	oui	non	non	oui	oui	manquant
1	0	1	non	oui	oui	oui	non	manquant
1	0	1	non	oui	oui	non	oui	non
1	0	1	non	manquant	oui	oui	oui	non
1	0	1	non	non	oui	oui	non	oui
1	0	1	oui	non	non	oui	manquant	non
1	0	1	oui	manquant	manquant	oui	manquant	manquant
1	0	1	oui	non	non	non	oui	manquant
1	0	1	non	oui	oui	non	manquant	manquant
1	0	1	non	oui	non	oui	non	manquant
1	1	0	non	oui	non	oui	manquant	manquant
1	0	1	manquant	oui	manquant	manquant	oui	manquant
1	0	1	non	non	oui	oui	non	manquant
1	0	1	non	non	non	oui	non	oui
1	0	1	non	non	non	oui	manquant	oui
1	0	1	non	non	non	non	oui	oui
1	0	1	oui	non	non	manquant	non	non
1	0	1	oui	manquant	non	non	non	non
1	0	1	non	oui	non	non	non	manquant
1	0	1	non	non	oui	non	non	manquant
1	0	1	manquant	non	oui	non	non	manquant
1	0	1	manquant	manquant	oui	manquant	manquant	manquant
1	0	1	non	non	non	oui	non	manquant
1	0	1	non	non	non	manquant	manquant	manquant
1	0	1	manquant	manquant	manquant	manquant	oui	non
oui			187	125	105	93	61	14
non			132	192	212	221	196	209

D.1.3.2 Analyses en composantes principales

L'analyse en composantes principales (ACP) a été utilisée pour extraire les principaux facteurs caractéristiques des patients. 3 analyses ont été effectuées : description de la surcharge, description de l'atteinte clinique, description des facteurs de risque. La variante de méthode choisie est l'analyse de la matrice des corrélations 2 à 2. Pour mémoire, un coefficient de corrélation de 0.062 calculé sur un millier de couples de valeurs est significativement supérieur à 0 (test bilatéral, $\alpha = 0.05$).

Les données ont ensuite été réduites aux variables caractéristiques des composantes de chaque analyse qui présentaient suffisamment de valeurs pour créer une analyse globale.

L'ordre des axes est l'ordre de leur importance dans la variabilité des observations. Les termes axes et composantes sont interchangeables dans cette analyse.

Afin de prendre en compte les nombreuses valeurs manquantes pour les variables quantitatives, il est possible de découper en classes ordonnées chacune de ces variables, les valeurs manquantes deviennent alors une modalité particulière. On peut faire des classes d'une trentaine de valeurs afin d'obtenir une bonne précision de la moyenne de la classe et aller jusqu'à 10 classes sans difficulté. Si cette procédure permet de prendre en compte les valeurs manquantes et de faire des inférences sur leurs valeurs cachées, elle alourdit grandement les analyses factorielles et l'interprétation des graphiques lorsque les variables ne se projettent pas avec un ordre cohérent des modalités. En outre on perd la finesse de l'analyse des correspondances numériques puisque l'échelle de mesure se limite à 10 valeurs pas forcément régulièrement espacées.

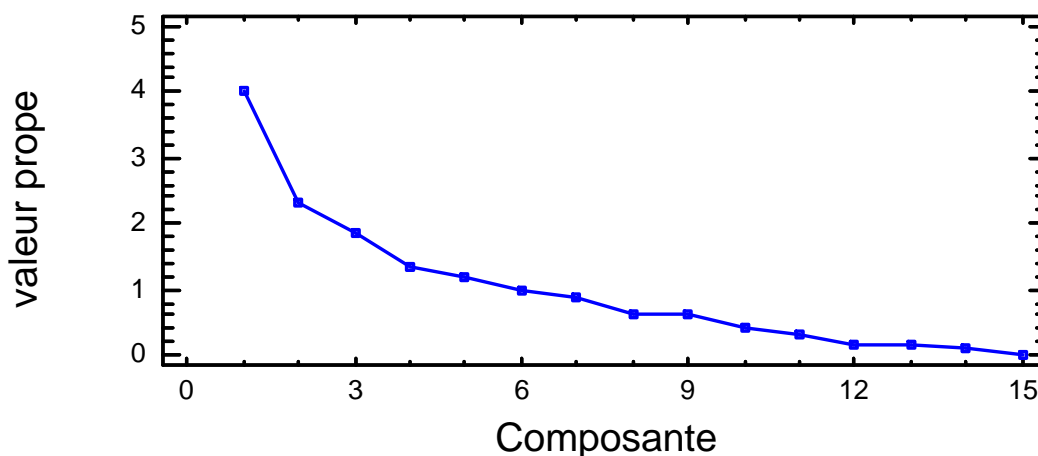
Sur un autre plan, l'analyse en composante principale sur les corrélations sous-entend que les relations entre les variables sont linéaires, ce qu'on sait ne pas être le cas, entre la ferritine et la CHF ou la sidérémie par exemple. On ne connaît pas la nature mathématique des relations entre toutes les variables surtout en tenant compte des corrélations multiples ou partielles. Un moyen simple et raisonnable consiste à analyser la matrice de corrélation des rangs. On y perd en finesse de calcul mais on évite les grosses discordances apportées par des valeurs extrêmes. Les quelques essais que j'ai faits montrent que l'interprétation n'est pas modifiée dans ses grandes lignes. Je n'ai donc pas poursuivi avec le bénéfice que les valeurs trouvées en exploitant la matrice des corrélations linéaires sont directement interprétables dans les unités de mesure.

D.1.3.2.1 Charge en fer

L'ACP porte sur 15 variables descriptives de la quantité de fer disponible dans l'organisme mesurée de différentes façons (voir annexe). Elle identifie 7 descripteurs majeurs (Figure 60).

Figure 60: ACP de la charge en fer des homozygotes C282Y, poids des composantes.

Valeur propre = poids des composantes à partir des 15 variables utilisées (voir annexe) La valeur propre rapportée à 15 représente le pourcentage de la variabilité totale des observations qui est décrit par les valeurs des cas sur cette composante. La première composante permet de décrire 26.8% des écarts de surcharge entre les patients. Les 7 premières en représentent 84%.



La composante 1 (26.8%) représente la charge en fer. Tous les paramètres utilisés sont fortement corrélés entre eux montrant effectivement l'unicité du phénomène et leur plausibilité à tous (Figure 61). Le meilleur descripteur (le mieux corrélé à la composante) est la CHF mesurée sur la biopsie, très proche du TIS, ce qui est intéressant vu que le TIS est une méthode semi quantitative. On remarque que la CHF mesurée par IRM est plus corrélée à la ferritine qu'à la CHF biochimique. La transferrine est inversement corrélée à cette composante et donc à la surcharge en fer. La composante 2 est essentiellement constituée par la variabilité du fer en fin de désaturation. Ici encore les variations du fer et de la transferrine sont opposées comme au diagnostic. Toutefois, on remarque que le fer et la transferrine au diagnostic se projettent du même côté et sont positivement corrélés avec la transferrine en fin de désaturation sur cette composante 2. Cela veut dire que les 2 niveaux de transferrine sont corrélés entre eux (sous-tendant un mécanisme commun de régulation de la transferrine qui est conservé dans l'hémochromatose) et globalement lorsqu'il y a beaucoup de fer sérique, il y a tendance à y avoir aussi plus de transferrine sérique. Dans la phase développée de l'hémochromatose, ce mécanisme est masqué par la répression de la transferrinémie liée à la charge **hépatique** en fer. Le niveau d'hémoglobine au diagnostic semble peu corrélé à la surcharge en fer (projeté proche de zéro sur l'axe 1). La saturation se projette à chaque fois à proximité du fer sérique, montrant que c'est essentiellement le niveau du fer qui détermine la saturation chez ces patients, la transferrine a peu d'importance.

La composante 3 caractérise le bilan de fin de désaturation. Tous les paramètres sauf la ferritine y contribuent. L'information notable est la contribution au même niveau du fer sérique au diagnostic. Cela peut suggérer que cette composante est une image du niveau du métabolisme du fer propre aux individus en dehors de la part de charge liée à l'hémochromatose. L'implication de l'hémoglobine et de la transferrine dans cette composante permet d'éliminer le simple artefact d'individus dont la désaturation n'a pas été complète.

Le plan 3-4 et particulièrement la composante 4 est lié à la composante hématopoïèse illustrée par l'hémoglobine qui est indépendante du niveau du fer sérique. La composante 5 est liée à une part commune de la transferrine en début et en fin de traitement. Cette composante est assez indépendante des autres variables, plutôt liée positivement

au fer après désaturation et négativement au fer avant désaturation (Figure 62). L'opposition entre transferrine et saturation permet de lier cette composante à la part de variabilité de la saturation liée à la transferrinémie. Ceci renforce l'impression observée sur la deuxième composante. La comparaison des valeurs propres de composantes 1 et 5 (4.02 et 1.20) illustre le poids relatif du fer et de la transferrine dans la détermination de la saturation. On voit également l'effet de la disponibilité d'un fer sérique abondant sur le maintien du niveau d'hémoglobine.

Figure 61: ACP de la charge en fer des homozygotes C282Y, plan 1-2.

Ce plan représente 42% de la dispersion des valeurs de surcharge. Les valeurs sur les axes sont les poids des corrélations des variables dans la composante. Les variables proches du centre 0,0 n'ont pas de poids dans le phénomène illustré par le plan. Les variables proches dans le plan sont fortement corrélées entre elles en ce qui concerne ce phénomène. Les variables en opposition sur une droite passant par le centre sont corrélées négativement. Les variables situées sur des axes perpendiculaires entre eux ne sont pas corrélées entre elle pour le phénomène illustré. Par exemple, pour la composante 1, trait vert= la transferrine au diagnostic (transf_ref) varie en sens inverse de la charge hépatique (TIS, CHF biop); trait violet= la quantité de fer en fin de désaturation (fer fin) est indépendante de la charge initiale (fer_ref); cercle rouge, la ferritine en fin de désaturation ne dépend ni de la surcharge initiale ni du fer en fin de traitement. Comme le plan 1-2 représente les 2 plus fortes contributions à la description des patients, la ferritine en fin de traitement a une variabilité inférieure aux deux autres.

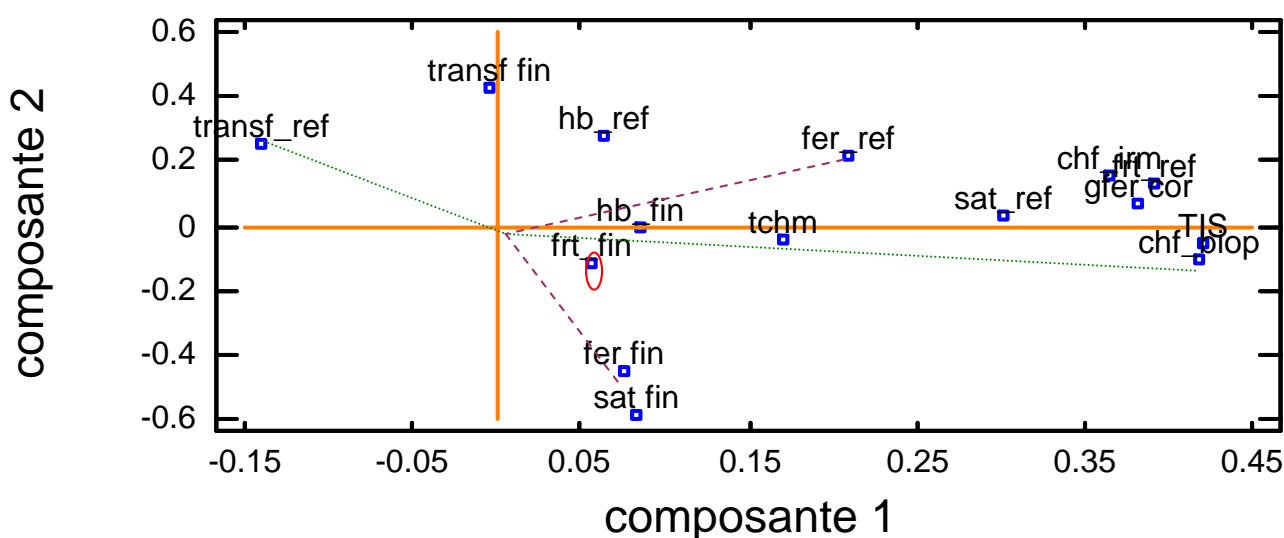
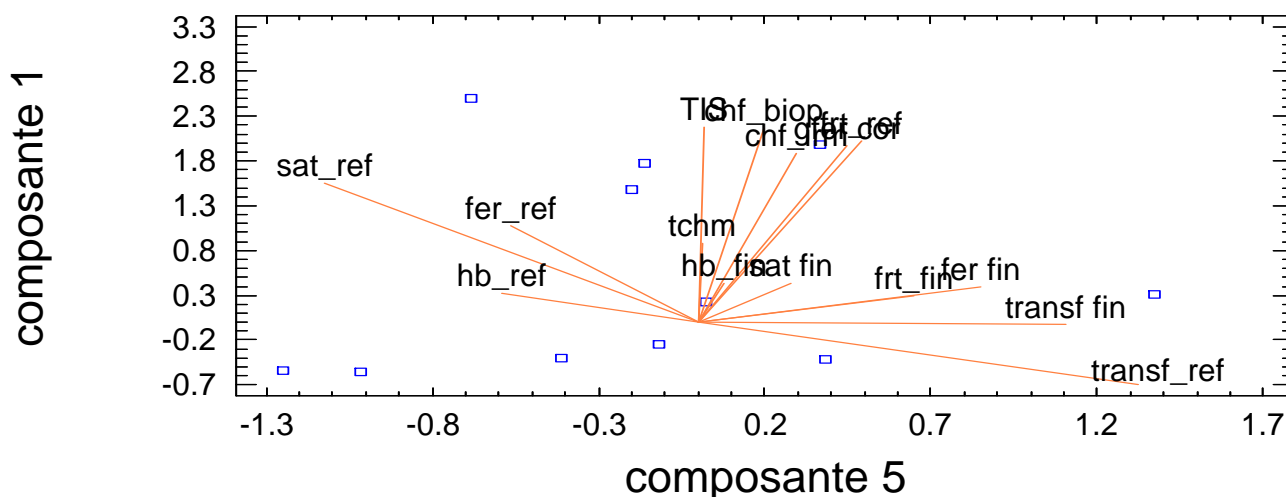


Figure 62: ACP de la charge en fer des homozygotes C282Y, plan 1-5

Ce plan représente 35% de la dispersion des valeurs de surcharge. Les valeurs sur les axes sont les poids des corrélations des variables dans la composante. Les variables proches du centre 0,0 n'ont pas de poids dans le phénomène illustré par le plan. Les variables proches dans le plan sont fortement corrélées entre elles en ce qui concerne ce phénomène. Les variables en opposition sur une droite passant par le centre sont corrélées négativement. Les variables situées sur des axes perpendiculaires entre eux ne sont pas corrélées entre elles pour le phénomène illustré. Les variables de la surcharge projetées au milieu et vers le haut du graphique sont indépendantes de l'axe représenté par la relation entre la transferrine et la saturation au diagnostic. Les carrés bleus sont des exemples d'individus caractéristiques.



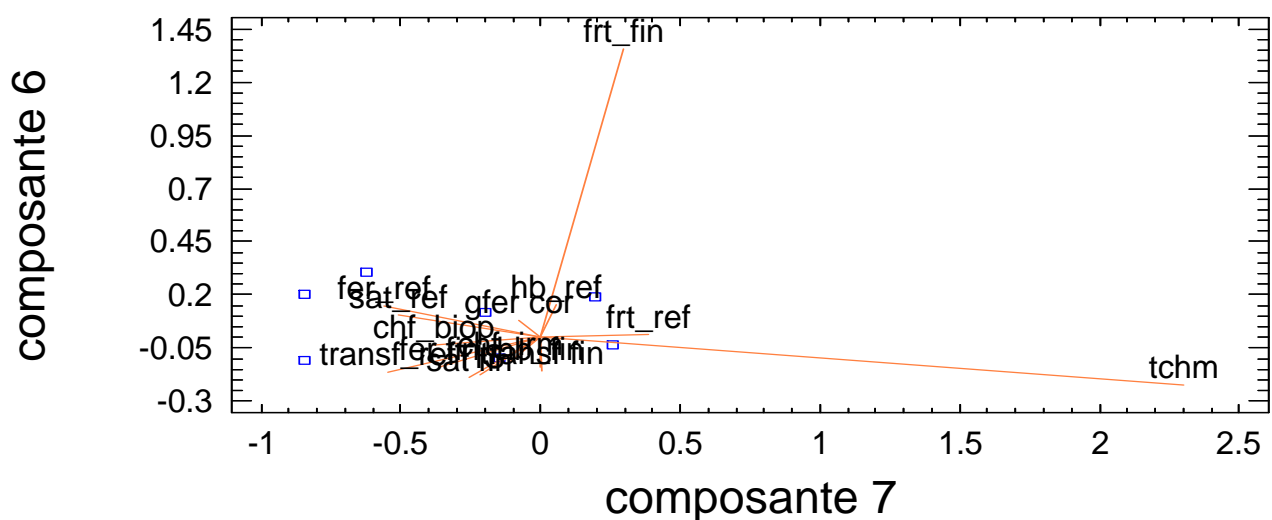
La composante 6 est entièrement déterminée par le niveau de la ferritine en fin de désaturation, indépendante de toutes les autres variables. La raison en est essentiellement le caractère artificiel de ce niveau qui est la cible du traitement et donc assez homogène pour tous. La part de variance associée est de 6.56% très proche de 1/15 (6.67%).

La composante 7 est liée à la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine des hématies, dans les mêmes conditions que pour la composante 6. Elle représente le peu d'effet de la surcharge sur le processus d'hématopoïèse, part de variance associée de 5.82% (Figure 63).

Les autres composantes représentent des variations minoritaires qu'il convient de ne pas surinterpréter au vu des valeurs manquantes.

Figure 63: ACP de la charge en fer des homozygotes C282Y, plan 6-7.

Ce plan représente 12% de la dispersion des valeurs de surcharge. Les valeurs sur les axes sont les poids des corrélations des variables dans la composante. Les variables proches du centre 0,0 n'ont pas de poids dans le phénomène illustré par le plan. Les variables proches dans le plan sont fortement corrélées entre elles en ce qui concerne ce phénomène. Les variables en opposition sur une droite passant par le centre sont corrélées négativement. Les variables situées sur des axes perpendiculaires entre eux ne sont pas corrélées entre elles pour le phénomène illustré. Les 2 variables sont indépendantes l'une de l'autre et sont seules à contribuer à ce plan.



En conclusion, la surcharge en fer est essentiellement liée à la composante 1 et donc monovariée, descriptible de façon assez fiable par les facteurs couramment utilisés.

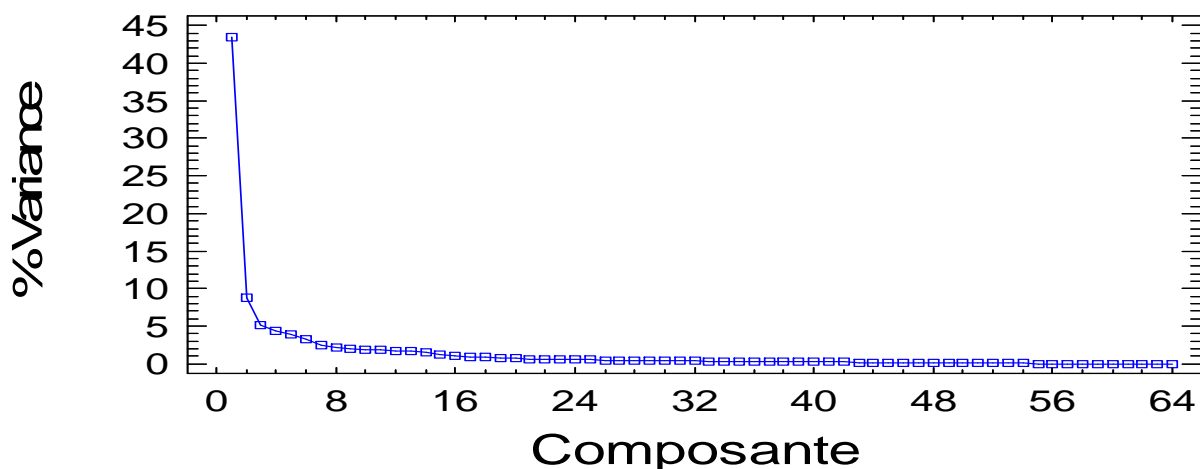
D.1.3.2.2 Profil clinique

L'ACP porte sur 64 variables descriptives qualitatives du profil clinique au diagnostic (voir annexe). Les variables ont été découpées en 2 modalités : manquant contre enregistré et atteint contre manquant ou indemne. La troisième modalité (indemne) est implicitement retrouvée par addition vectorielle des 2 autres modalités (voir Figure 65). Du fait du caractère qualitatif binomial des variables analysées, l'analyse a porté sur la matrice des covariances. L'ordre de sélection des axes est donc lié à la prévalence autant qu'à la force des associations. Elle identifie 15 descripteurs majeurs (85.5% de la variabilité, Figure 64). Toutefois, du fait de la construction des données en variables auxiliaires et de l'analyse des valeurs brutes, les atteintes rares sont mécaniquement projetées sur des composantes de faible poids lorsqu'elles ne sont pas liées à d'autres atteintes. Il ne faut donc pas négliger de regarder l'ensemble des composantes.

La première composante représente essentiellement les valeurs manquantes et est liée à l'état d'apparenté puisque ceux-ci n'ont souvent pas fait l'objet d'examen cliniques complets rapportés dans le dossier. L'axe 4 représente les patients n'ayant pas eu d'échographie hépatique.

Figure 64: ACP de l'apparence clinique des homozygotes C282Y, poids des composantes.

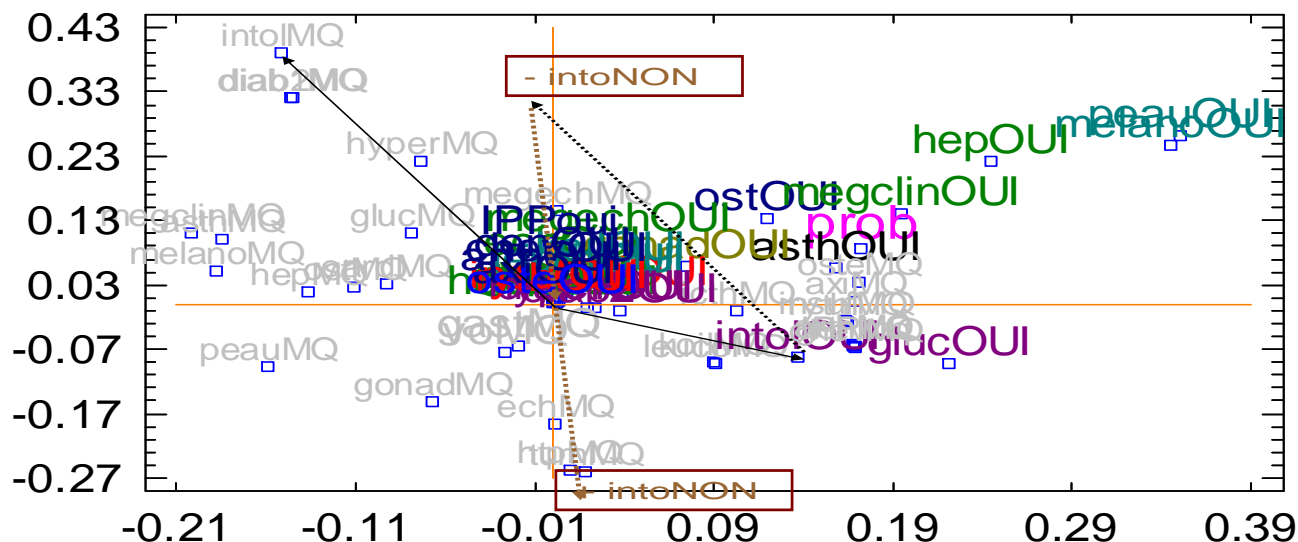
La valeur propre associée à la composante rapportée à 8.592 représente le pourcentage de la variabilité totale des observations décrit par les modalités des profils cliniques caractéristiques de cette composante (à partir des 24 variables à 3 modalités par critère, voir annexe). Pour calculer la contribution totale d'un critère clinique, il faut tenir compte des axes corrélés à chacune de ses 2 modalités représentatives. La première composante permet de décrire 43.5% de la prévalence des modalités cliniques chez les patients. Les 7 premières en représentent 71.6%.



Le plan 2-3 caractérise les principales atteintes cliniques caractéristiques : cutanée avec une **mélanodermie**, **hépatique**, **glucidique** et, moins marqués **ostéoarticulaire** et **asthénique**. On remarque que les **probants** se projettent de façon significative sur le même axe que celui reliant les hépatopathies et la mélanodermie, illustrant le principal mécanisme de dépistage. Les affections glucidiques dont la mieux représentée est l'intolérance au glucose se projettent de façon décalée, donc moins caractéristique, des probants "classiques" (Figure 65).

Figure 65: ACP de l'apparence clinique des homozygotes C282Y, plan 2-3.

Axe 2 en abscisse et axe 3 en ordonnée. Les valeurs sur les axes sont les poids des modalités dans la composante. Le signe est arbitraire et n'a de sens que relativement entre les variables. Les variables proches du centre 0,0 n'ont pas de poids dans le phénomène illustré par le plan. Les variables proches dans le plan sont fortement corrélées entre elles en ce qui concerne ce phénomène. Les variables en opposition sur une droite passant par le centre sont corrélées négativement. Les variables situées sur des axes perpendiculaires entre eux ne sont pas corrélées entre elles pour le phénomène illustré. Les couleurs correspondent à une famille d'atteintes, métabolisme des glucides en violet par exemple. Construction de la projection de la modalité "absence d'intolérance au glucose". Les vecteurs représentatifs des 2 autres modalités sont indiqués par des flèches noires (intoOUI et intoMQ). La somme vectorielle donne la position de la projection de la modalité "n'est pas non" (pointillé noir). Par symétrie autour du centre, on trouve la projection dans ce plan des patients qui n'ont pas d'intolérance au glucose (intoNON, pointillé marron). Cette modalité n'a donc pas de poids dans la composante 2 vu la valeur de l'abscisse, par contre elle contribue à la composante 3 parallèlement à la présence de la modalité "Oui", indiquant que l'intolérance au glucose est évaluée pour ces patients.



Le plan 5-7 marque des cas d'atteinte **hépatique modérée**, associée à des troubles du métabolisme des **glucides**, observés autant chez les probants que les apparentés. Ces patients n'ont pas de **mélanodermie** et rarement des atteintes **arthrosiques** (Figure 66). Ils se différencient donc de ceux illustrés par la composante 2.

Figure 66: ACP de l'apparence clinique des homozygotes C282Y, plan 5-7.

Axe 5 en abscisse et axe 7 en ordonnée. Les valeurs sur les axes sont les poids des modalités dans la composante. Le signe est arbitraire et n'a de sens que relativement entre les variables. Les variables proches du centre 0,0 n'ont pas de poids dans le phénomène illustré par le plan. Les variables proches dans le plan sont fortement corrélées entre elles en ce qui concerne ce phénomène. Les variables en opposition sur une droite passant par le centre sont corrélées négativement. Les variables situées sur des axes perpendiculaires entre eux ne sont pas corrélées entre elles pour le phénomène illustré. Les couleurs correspondent à une famille d'atteintes, métabolisme des glucides en violet par exemple. L'axe 7 est fortement associé à des atteintes articulaires plutôt chez des apparentés. La droite opposant les hépatomégalies aux mélanodermies est perpendiculaire au vecteur définissant le mode de recrutement illustrant une indépendance.

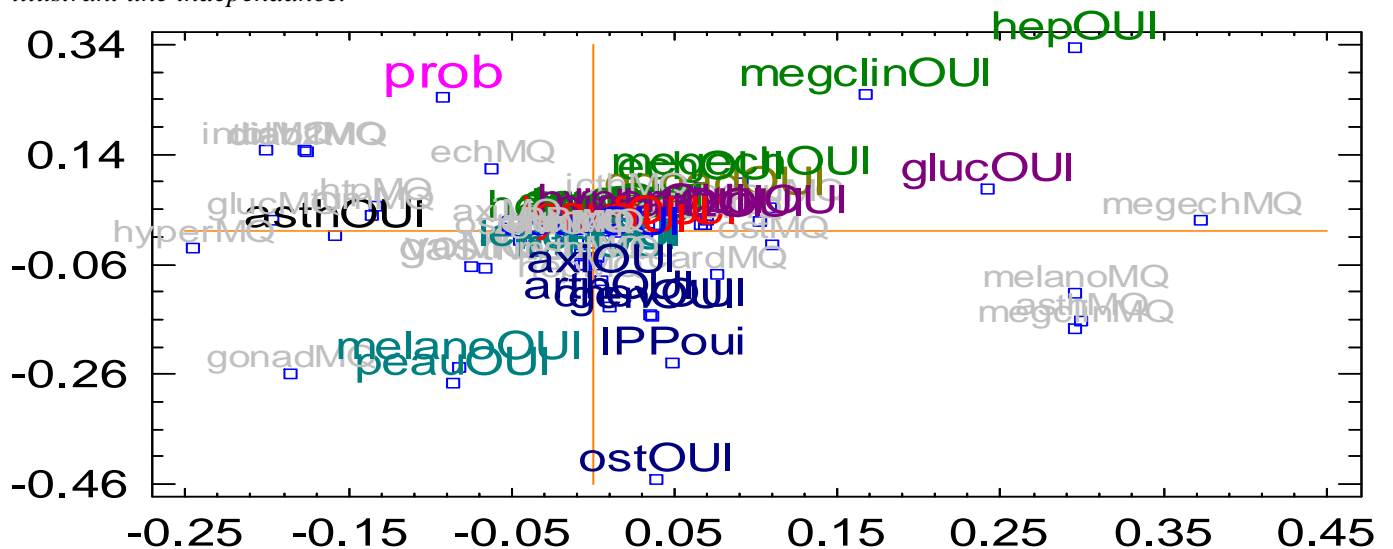
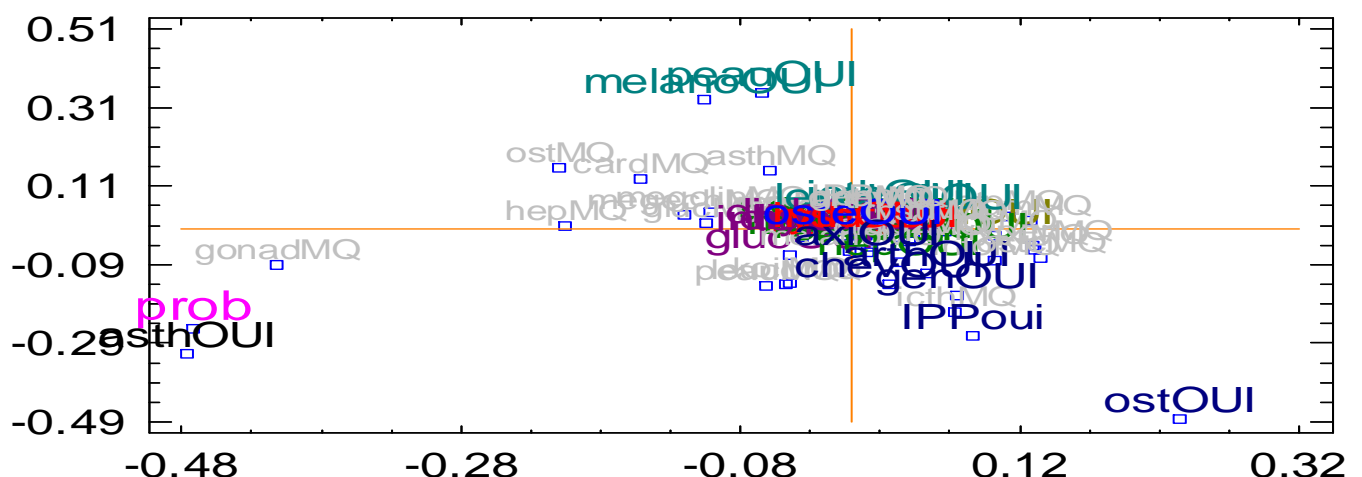


Figure 67: ACP de l'apparence clinique des homozygotes C282Y, plan 6-8.

Axe 8 en abscisse et axe 6 en ordonnée. Les valeurs sur les axes sont les poids des modalités dans la composante. Les variables proches du centre 0,0 n'ont pas de poids dans le phénomène illustré par le plan. Les variables proches dans le plan sont fortement corrélées entre elles en ce qui concerne ce phénomène. Les variables en opposition sur une droite passant par le centre sont corrélées négativement. Les variables situées sur des axes perpendiculaires entre eux ne sont pas corrélées entre elles pour le phénomène illustré. Les couleurs correspondent à une famille d'atteintes. La présence d'asthénie étant projetée sur une droite quasi-perpendiculaire à celle opposant la présence d'une mélanodermie et d'une atteinte articulaire, cela veut dire que la proportion d'asthénie est la même chez les patients mélanodermes sans atteinte articulaire et chez ceux qui ont une atteinte articulaire sans mélanodermie. On remarque que des probants sont proches des asthéniques. Soit il s'agit d'un mode de recrutement particulier des probants fondé sur ce critère sans tenir compte des 2 autres lorsqu'ils sont isolés, soit les 2 autres critères ont la même pénétrance chez les probants et les apparentés.



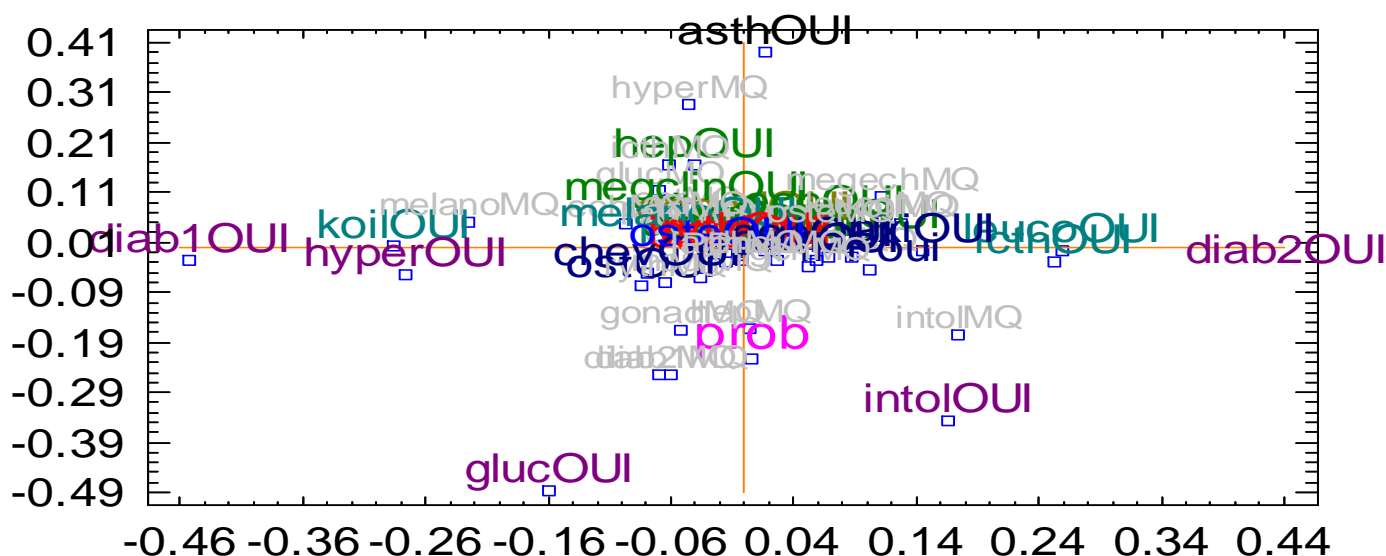
Le plan 6-8 distingue de façon complémentaire des patients pour lesquels l'atteinte **articulaire** et la **mélanodermie** s'excluent. Ces patients peuvent être indifféremment des **probants** atteints d'**asthénie** (Figure 67).

Les plans suivants la composante 12 sont trop marginaux pour être associés au mode de dépistage.

Les axes 10-25-27-31-38-42 permettent de décrire les atteintes du métabolisme du glucose (illustration par le plan 10-38, Figure 68). Le diabète de type 2 constitue une atteinte isolée non liée aux autres formes cliniques, ce qui laisse entendre qu'il est peu lié à l'hémochromatose dans notre population. Elle est même opposée au fait d'avoir une atteinte cardiaque et arthrosique. Les patients ayant un diabète de type 1 ont un profil clinique proche de celui des patients avec une hyperglycémie à jeun. L'intolérance au glucose est isolée dans un nombre non négligeable de cas (axe 25).

Figure 68: ACP de l'apparence clinique des homozygotes C282Y, plan 10-38.

Axe 38 en abscisse et axe 10 en ordonnée. Les valeurs sur les axes sont les poids des modalités dans la composante. Le signe est arbitraire et n'a de sens que relativement entre les variables. Les variables proches du centre 0,0 n'ont pas de poids dans le phénomène illustré par le plan. Les variables proches dans le plan sont fortement corrélées entre elles en ce qui concerne ce phénomène. Les variables en opposition sur une droite passant par le centre sont corrélées négativement. Les variables situées sur des axes perpendiculaires entre eux ne sont pas corrélées entre elles pour le phénomène illustré. Les couleurs correspondent à une famille d'atteintes. Les 2 formes de diabète se projettent de façon opposée car elles s'excluent. La présence d'anomalie du glucose se projette sur la bissectrice de l'angle entre les projections des intolérances et des hyperglycémies à jeun car ce sont les 2 principales formes représentées. Les asthénies chez les apparentés s'opposent aux atteintes modérées du métabolisme du glucose et sont indifférentes à la présence d'un diabète.



Le plan 21-22 oppose les patients ayant une atteinte des rayons **osseux distaux** de ceux ayant une atteinte **axiale** selon une progression régulière (Figure 69) alors que le plan 23-24 oppose les patients avec une atteinte des articulations hautes de la **jambe** avec ceux ayant une atteinte des **phalanges**. Ce phénomène est indépendant du fait d'avoir un hypogonadisme ou une atteinte cardiaque. L'axe 37 oppose ceux qui ont une atteinte de la **charpente axiale** à ceux qui ont une **ostéoporose**.

Le plan 29-30 marque les atteintes **cardiaques**. Elles sont peu liées aux autres atteintes à part des atteintes isolées des chevilles sur l'axe 29 (Figure 70).

Le plan 31-32 est spécifique de l'hypogonadisme.

Les axes 46-52-53-54-55 permettent de différencier les formes graves d'atteinte hépatique. Les atteintes de type ictère et ascite s'opposent à des formes tumorales et à l'hypertension portale à l'échographie. De façon également marginale, il y a une opposition entre la présence de gastrite et du couple varice oesophagienne plus hypertension portale. Ces mêmes axes contribuent à marquer les atteintes cardiaques qui sont indépendantes des atteintes

hépatiques graves (Les autres plans caractérisent des associations ou des exclusions mineures. Ici aussi, les valeurs non enregistrées peuvent jouer un rôle important.

Figure 71).

Figure 69: ACP de l'apparence clinique des homozygotes C282Y, plan 21-22.

Axe 21 en abscisse et axe 22 en ordonnée. Les valeurs sur les axes sont les poids des modalités dans la composante. Le signe est arbitraire et n'a de sens que relativement entre les variables. Les variables proches du centre 0,0 n'ont pas de poids dans le phénomène illustré par le plan. Les variables proches dans le plan sont fortement corrélées entre elles en ce qui concerne ce phénomène. Les variables en opposition sur une droite passant par le centre sont corrélées négativement. Les variables situées sur des axes perpendiculaires entre eux ne sont pas corrélées entre elles pour le phénomène illustré. Les couleurs correspondent à une famille d'atteintes. Remarquer l'ordonnancement régulier dans le plan des atteintes articulaires, des phalanges jusqu'au rachis (pointillé bleu pâle). L'ostéoporose s'observe essentiellement en absence d'atteinte phalangienne. Il n'y a pas d'atteinte d'autres appareils associée à cette progression anatomique des lésions.

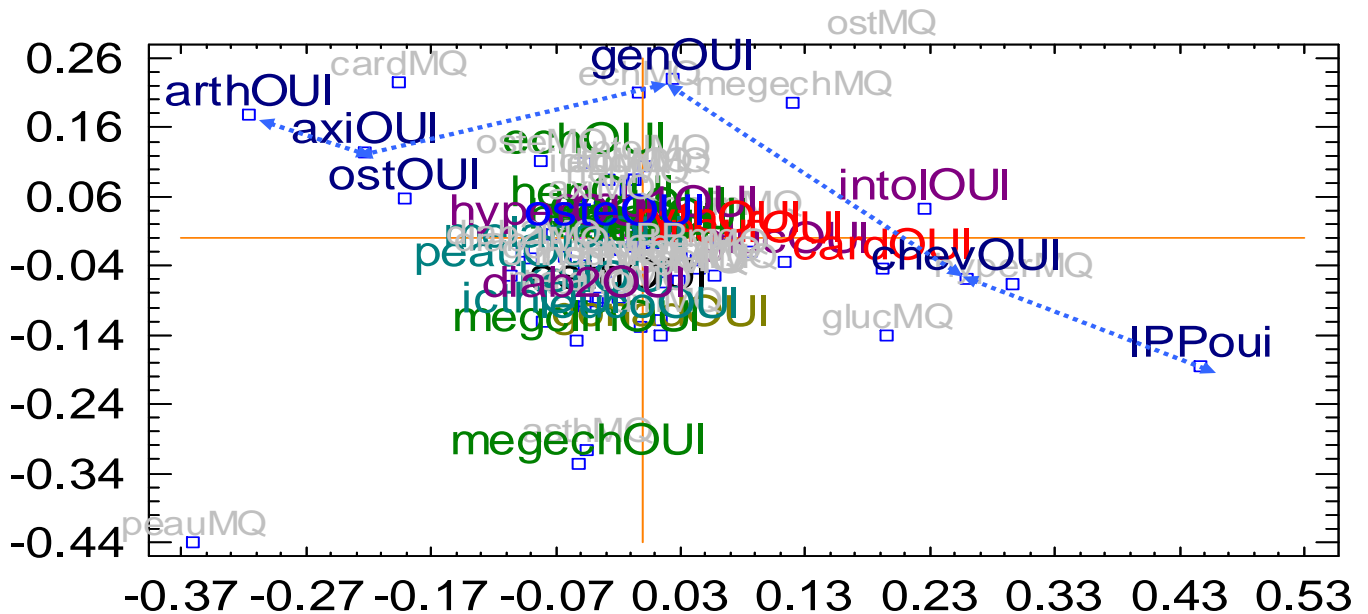
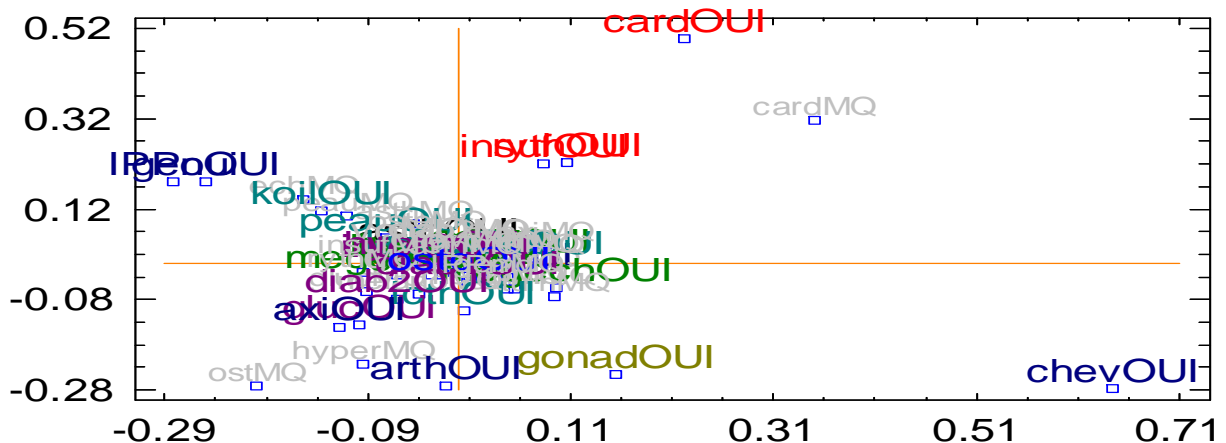


Figure 70: ACP de l'apparence clinique des homozygotes C282Y, plan 29-30.

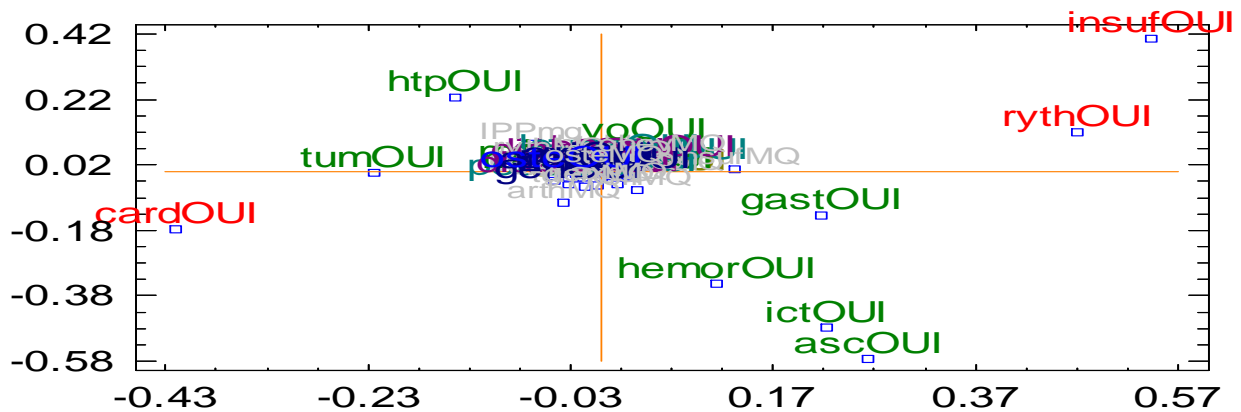
Axe 29 en abscisse et axe 30 en ordonnée. Les valeurs sur les axes sont les poids des modalités dans la composante. Le signe est arbitraire et n'a de sens que relativement entre les variables. Les variables proches du centre 0,0 n'ont pas de poids dans le phénomène illustré par le plan. Les variables proches dans le plan sont fortement corrélées entre elles en ce qui concerne ce phénomène. Les variables en opposition sur une droite passant par le centre sont corrélées négativement. Les variables situées sur des axes perpendiculaires entre eux ne sont pas corrélées entre elles pour le phénomène illustré. Les couleurs correspondent à une famille d'atteintes. Les atteintes cardiaques représentent une forme essentiellement indépendante des autres atteintes dans la population.



Les autres plans caractérisent des associations ou des exclusions mineures. Ici aussi, les valeurs non enregistrées peuvent jouer un rôle important.

Figure 71: ACP de l'apparence clinique des homozygotes C282Y, plan 52-53.

Axe 52 en abscisse et axe 53 en ordonnée. Les valeurs sur les axes sont les poids des modalités dans la composante. Le signe est arbitraire et n'a de sens que relativement entre les variables. Les variables proches du centre 0,0 n'ont pas de poids dans le phénomène illustré par le plan. Les variables proches dans le plan sont fortement corrélées entre elles en ce qui concerne ce phénomène. Les variables en opposition sur une droite passant par le centre sont corrélées négativement. Les variables situées sur des axes perpendiculaires entre eux ne sont pas corrélées entre elles pour le phénomène illustré. Les couleurs correspondent à une famille d'atteintes.



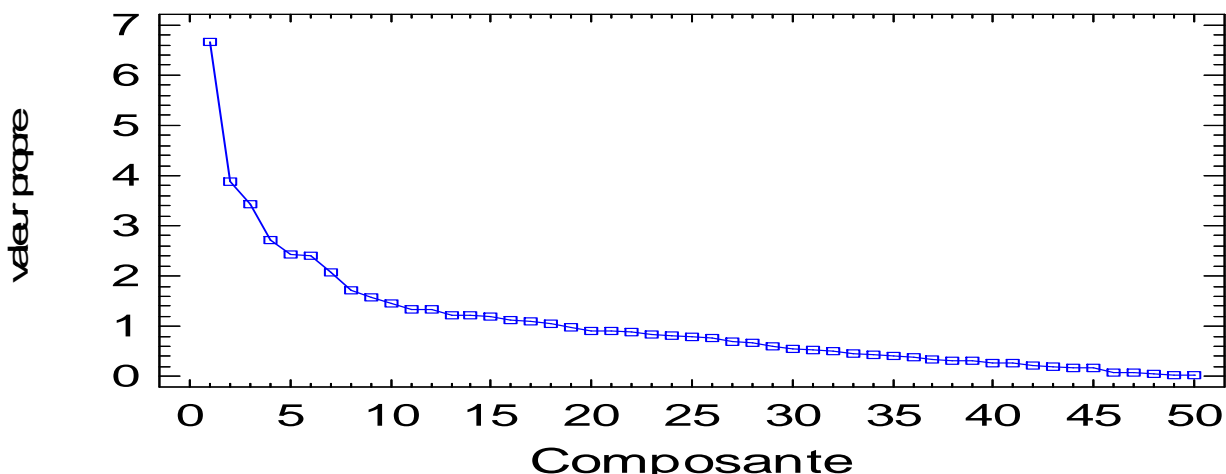
En conclusion, les profils cliniques sont variés et un poids important est attribué aux valeurs non enregistrées. La seule association majeure est celle de l'atteinte de la peau et du foie, elle est associée au statut de probant. Les autres syndromes semblent se présenter de façon isolée.

D.1.3.2.3 Facteurs de risque

L'ACP porte sur 52 variables ou modalités descriptives qualitatives et quantitatives pouvant moduler le degré de surcharge en fer ou l'expression clinique au diagnostic (voir annexe). Les variables qualitatives ont été découpées en modalité, la modalité "absence" étant la modalité de référence non directement projetée. 2 composantes ont une valeur propre nulle indiquant qu'il existe des redondances dans les variables. La diversité des facteurs en jeu avec peu de redondances explique qu'il n'y ait pas de composantes capturant une part notable de la variabilité (Figure 72). La composante 4 est marquée par des valeurs manquantes associées à une date de diagnostic ancienne.

Figure 72: ACP des facteurs de risque des homozygotes C282Y, poids des composantes.

La valeur propre associée à la composante rapportée à 50 représente le pourcentage de la variabilité totale des observations qui est décrit par les valeurs des cas sur cette composante (voir annexe). Pour mesurer l'impact d'une variable qualitative, il faut tenir compte des projections de l'ensemble de ses modalités. La première composante permet de décrire 12.7% de la variabilité des caractéristiques des patients. Les 10 premières en représentent 53.9%.



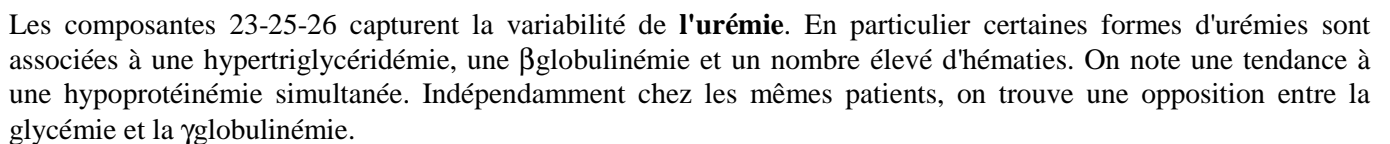
Le plan 1-2 identifie le sexe et les variables liées à celui-ci (Figure 73). On constate qu'outre des variables démographiques classiques comme la taille et le poids ou physiologiques comme les grossesses, le sexe masculin est lié à une consommation d'alcool, une créatinine, un acide urique, des triglycérides et des hématies en quantité plus importante. Le sexe féminin est lié à un diagnostic plus récent et un nombre de plaquettes plus élevé. Ce dernier point est à mettre en relation avec les autres effets de la consommation alcoolique : élévation des ASAT, ALAT et GGT, et fréquence de la cirrhose. Les hyperglycémies sont également projetées le long de cet axe caractéristique des atteintes cirrhotiques (tirets bleus). Cet axe fait un angle de 60 degrés environ avec l'axe sexuel montrant une association relativement modérée avec la masculinité. On remarque que les ALAT sont plus proches de la consommation alcoolique que des lésions histologiques par rapport aux ASAT, ce qui n'est pas le cas des GGT.

Axe 1 en abscisse et axe 2 en ordonnée. Ce plan représente 21% de la dispersion des valeurs descriptives. Les valeurs sur les axes sont les poids des corrélations des variables dans la composante. Les variables proches du centre 0,0 n'ont pas de poids dans le phénomène illustré par le plan. Les variables proches dans le plan sont fortement corrélées entre elles en ce qui concerne ce phénomène. Les variables en opposition sur une droite passant par le centre sont corrélées négativement. Les variables situées sur des axes perpendiculaires entre eux ne sont pas corrélées entre elles pour le phénomène illustré. La diagonale sud-ouest nord-est en rose représente les descripteurs liés au sexe (hommes en haut à droite). La date de diagnostic est plus élevée pour les cas récemment détectés. Les familles de variables sont identifiées par des couleurs.

La composante 5 décrit les **forts buveurs d'alcool** en même temps **forts consommateurs de tabac** au moment du diagnostic. La phosphorémie est modérément liée à cette situation à l'inverse de la bilirubinémie totale. L'index de Guyader est également lié à cette consommation, ce qui indique un lien avec la ferritine puisque les ASAT ne sont pas liées à cette consommation excessive simultanée²⁰.

Le plan 9-10 illustre une situation complexe avec sur l'abscisse une opposition entre l'**urémie** et l'**uricémie** et sur l'ordonnée des **cirrhoses** associées à une forte consommation de **tabac** mais sans consommation excessive d'alcool (Figure 74). Ces patients n'ont pas d'hépatite virale. Les urémies fortes sont liées à des patients mâles ayant une atteinte hépatique plutôt de niveau F3, une phosphorémie élevée, des $\alpha 2$ globulines et des α foetoprotéines supérieures à la moyenne. Cela s'oppose à des triglycérides élevés associés à l'abandon de la consommation de tabac malgré une consommation modérée d'alcool. La créatininémie est plus liée à l'uricémie et il s'agit plutôt de

Axe 11 en abscisse et axe 12 en ordonnée. Ce plan représente 42% de la variabilité observée sur la première composante. Les valeurs sur les axes sont les poids des corrélations des variables dans la composante. Les variables proches du centre 0,0 n'ont pas de poids dans le phénomène illustré par le plan. Les variables proches dans le plan sont fortement corrélées entre elles en ce qui concerne ce phénomène. Les variables en opposition sur une droite passant par le centre sont corrélées négativement. Les variables situées sur des axes perpendiculaires entre eux ne sont pas corrélées entre elles pour le phénomène illustré. La position de F0 est calculée par l'opposé de la somme vectorielle des autres modalités METAVIR.



La composante 31 identifie plutôt des **femmes** plutôt menues ayant eu des grossesses, nées parmi les anciennes, **fumeuses** mais ne le déclarant pas (même axe de projection), **buveuses** mais déclarées non excessives, ayant un taux élevé d'acide urique et de β globulines, un taux de prothrombine faible et une **cirrhose**, mais peu d' α 1globulines, de triglycérides, d'ASAT ou d'ALAT et peu minéralisées (Ca et P).

La composante 35 caractérise un profil **hématologique** avec d'un coté les leucocytes, de l'autre coté les plaquettes et les hématies qui varient en sens inverse. Le taux de **prothrombine** s'abaisse avec les leucocytes alors que les **GGT** suivent les plaquettes. Il existe un effet de la consommation de **tabac** au moment des analyses mais non lié à la quantité consommée. Ces patients ont également tendance à avoir une calcémie et une uricémie élevées (Figure 77).

Thèse Ghislain MANET 2013 Hémochromatose génétique HFE

Le plan 38-39 caractérise les femmes ménopausées qui pour le reste n'ont pas de caractéristiques particulières à part d'être nées plus anciennement et d'avoir une pression artérielle systolique un peu plus élevée. Chez ces femmes, la ferritine est élevée en absence d'alcoolisation, ce qui signe probablement un effet de la mutation HFE chez des femmes âgées.

Figure 76: ACP des facteurs de risque des homozygotes C282Y, plan 33-34.

Axe 33 en abscisse et axe 34 en ordonnée. Les valeurs sur les axes sont les poids des corrélations des variables dans la composante. Les variables proches du centre 0,0 n'ont pas de poids dans le phénomène illustré par le plan. Les variables proches dans le plan sont fortement corrélées entre elles en ce qui concerne ce phénomène. Les variables en opposition sur une droite passant par le centre sont corrélées négativement. Les variables situées sur des axes perpendiculaires entre eux ne sont pas corrélées entre elles pour le phénomène illustré. Le plan illustre 2 formes d'anomalie du bilan lipidique avec une hypertriglycéridémie associée à une hypercholestérolémie (axe des abscisses) ou opposée (axe des ordonnées).

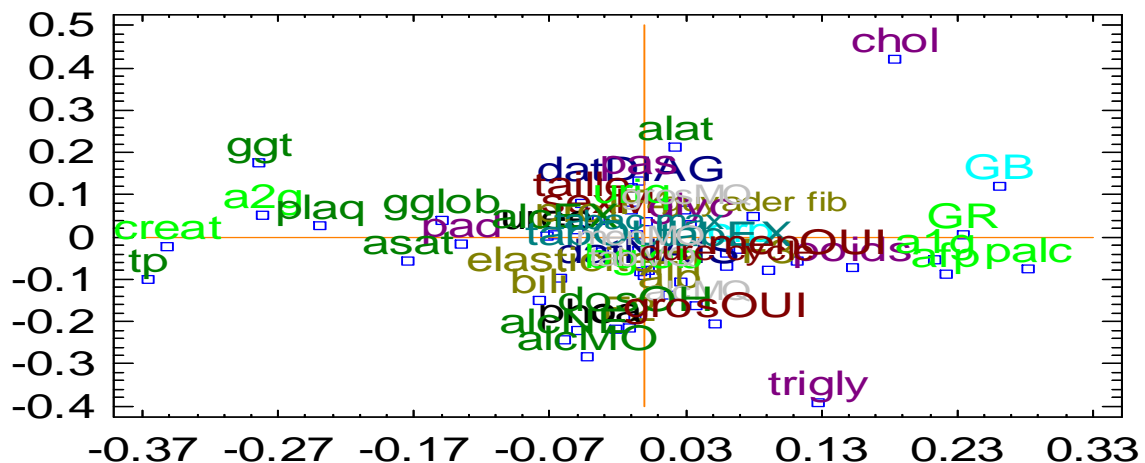
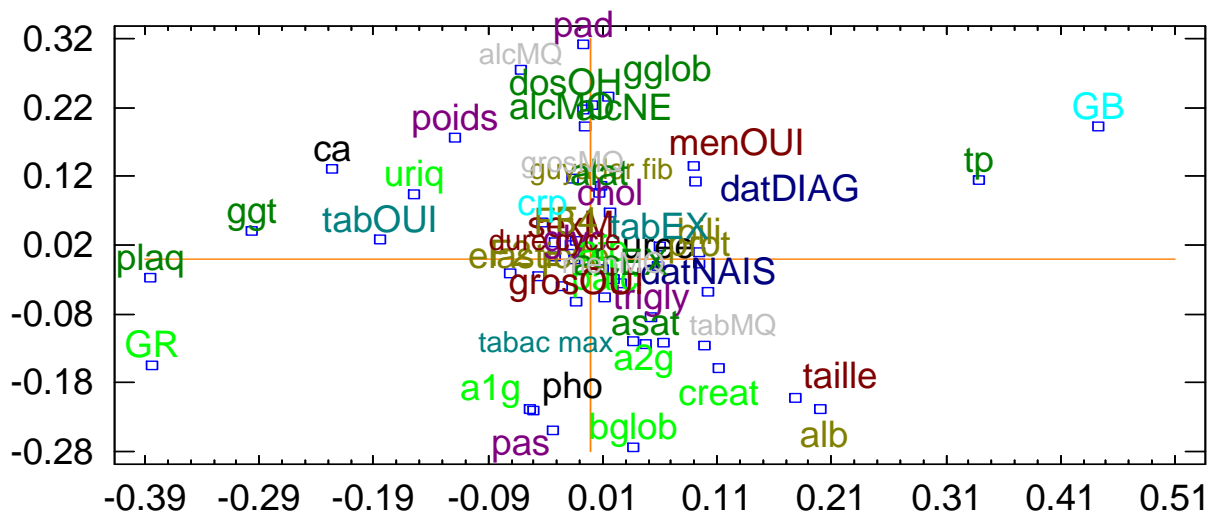


Figure 77: ACP des facteurs de risque des homozygotes C282Y, plan 35-36.

Axe 35 en abscisse et axe 36 en ordonnée. Les valeurs sur les axes sont les poids des corrélations des variables dans la composante. Les variables proches du centre 0,0 n'ont pas de poids dans le phénomène illustré par le plan. Les variables proches dans le plan sont fortement corrélées entre elles en ce qui concerne ce phénomène. Les variables en opposition sur une droite passant par le centre sont corrélées négativement. Les variables situées sur des axes perpendiculaires entre eux ne sont pas corrélées entre elles pour le phénomène illustré. Le plan illustre 2 profils indépendants, horizontalement un profil hématologique et verticalement un profil fondé sur la pression artérielle.



La composante 40 est liée à des diagnostics récents. Aucun autre trait ne semble associé. La composante 41 est liée à une élévation des ALAT indépendamment de l'alcoolisme.

Les autres composantes sont liées à des cas isolés sans liens avec les autres profils. Il convient d'être prudent sur leur interprétation en raison de possibles erreurs de saisie et des nombreuses valeurs manquantes pour certains paramètres même si les paramètres les moins documentés n'ont pas été utilisés dans l'ACP.

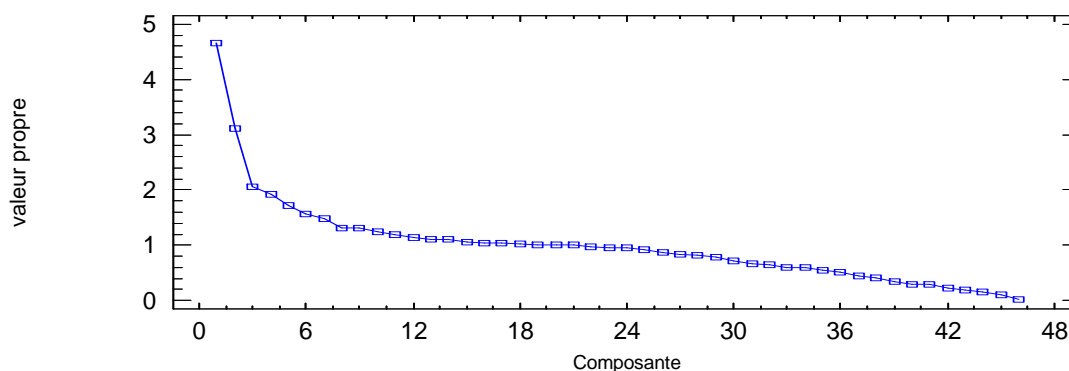
En conclusion, les associations de facteurs de risques identifient des composantes plutôt démographiques (âge au diagnostic, date de naissance, sexe, poids, taille), des composantes liées aux habitudes de vie consommation d'alcool et tabac, des troubles du métabolisme des lipides et de manière surprenante, des associations avec des perturbations de la phosphorémie.

D.1.3.2.4 Synthèse des ACP

Une nouvelle ACP a été réalisée en sélectionnant les composantes caractéristiques des différents syndromes dans les 3 précédentes ACP, ou des paramètres quantitatifs représentant les composantes, en privilégiant les mesures les plus fréquentes afin de renforcer la représentativité. Il y a été ajouté l'IRI calculé par la suite (voir D.2). On ne peut pas utiliser directement les composantes des ACP sur la surcharge et les facteurs de risques en raison des valeurs manquantes qui annulent le calcul des coordonnées des patients. 46 variables, composantes ou modalités ont été sélectionnées (voir annexe). Trois composantes marquent la description, auxquelles il faut ajouter 4 composantes majeures et les 18 composantes indépendantes apportées par la description clinique. Le total représente 78.1% de la variabilité.

Figure 78: ACP synthétique des homozygotes C282Y, poids des composantes.

Valeur propre = poids des composantes à partir des 46 variables utilisées (voir annexe) La valeur propre rapportée à 46 représente le pourcentage de la variabilité totale des observations qui est décrit par les valeurs des cas sur cette composante. La première composante permet de décrire 10.1% de la variabilité des caractéristiques sélectionnées des patients. On note nettement des points d'inflexion aux composantes 3-7-24. Les 7 premières représentent 36% de la variabilité. L'utilisation de 18 composantes issues de l'ACP clinique qui sont mathématiquement indépendantes entre elles explique l'existence du plateau. Elles représentent 39% de la variabilité.



Le plan 1-2 représente les caractéristiques majeures des membres homozygotes C282Y de la cohorte LOGIFER. (Figure 79). On retrouve les éléments classiques. Sur la première composante et donc celle qui décrit le mieux la population, les caractéristiques démographiques : des **hommes**, plus grands que les femmes avec une hémoglobinémie plus soutenue. Avec la seconde composante, vient immédiatement après la conséquence de l'homozygotie : une **surcharge en fer**, plus marquée chez les hommes avec des conséquences cliniques surtout **cutanées et hépatiques**, graves si associées avec une consommation **excessive d'alcool** (en partie lié au mode de recrutement privilégié dans la cohorte). Les éléments plus inattendus sont la force du lien du sexe et de la surcharge avec un acide urique plus élevé et l'**IRI**. On voit déjà apparaître à ce niveau d'importance dans le poids des associations, le rôle potentiel des anomalies des **triglycérides** dans la surcharge, qui porte plus sur le fer que sur la ferritine ou la CHF. Ces patients ont plutôt été diagnostiqués au début de la constitution de la cohorte.

Le plan 3-4 fait surgir des caractéristiques particulières qui sont liées à des **aspects cliniques** sans liens avec le niveau de charge en fer, liés au **métabolisme des lipides et des protéides** (Figure 80). Ces 2 éléments sont indépendants. La composante 3 nous montre un effet global de la protéinémie, avec un lien entre la transferrinémie

Figure 80: ACP synthétique des homozygotes C282Y, plan 3-4.

Composante 3 en abscisse et composante 4 en ordonnée. Ce plan représente 9% de la variabilité des patients. Les valeurs sur les axes sont les poids des corrélations des variables dans la composante. Les variables proches du centre 0,0 n'ont pas de poids dans le phénomène illustré par le plan. Les variables proches dans le plan sont fortement corrélées entre elles en ce qui concerne ce phénomène. Les variables en opposition sur une droite passant par le centre sont corrélées négativement. Les variables situées sur des axes perpendiculaires entre eux ne sont pas corrélées entre elles pour le phénomène illustré. Les carrés bleus sont des exemples d'individus caractéristiques. 3 dominantes apparaissent : horizontalement les hypoprotéinémies associée à des hyperphosphorémies, verticalement les hyper-cholestérolémies et une composante clinique en diagonale avec les formes non hépatiques vers le haut à gauche.

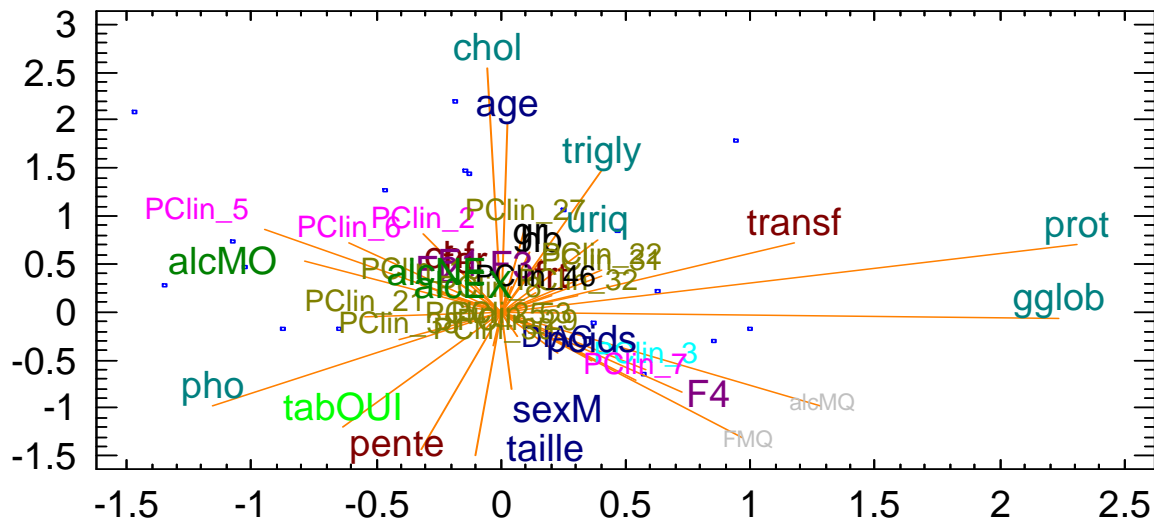
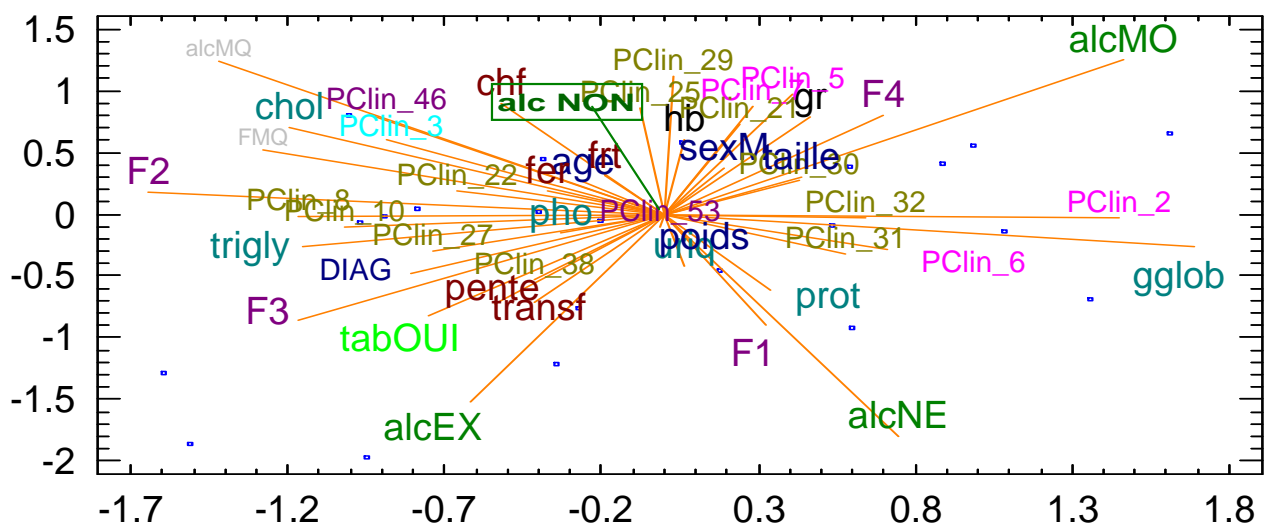


Figure 81: ACP synthétique des homozygotes C282Y, plan 7-8.

Composante 7 en abscisse et composante 8 en ordonnée. Ce plan représente 6% de la variabilité des patients. Les valeurs sur les axes sont les poids des corrélations des variables dans la composante. Les variables proches du centre 0,0 n'ont pas de poids dans le phénomène illustré par le plan. Les variables proches dans le plan sont fortement corrélées entre elles en ce qui concerne ce phénomène. Les variables en opposition sur une droite passant par le centre sont corrélées négativement. Les variables situées sur des axes perpendiculaires entre eux ne sont pas corrélées entre elles pour le phénomène illustré. Les carrés bleus sont des exemples d'individus caractéristiques. Ce plan sépare les différents niveaux de consommation alcoolique. La modalité "non consommateur d'alcool" a été rajoutée par construction vectorielle (vecteur vert). Les patients pour lesquels cette consommation n'est pas mentionnée sont proches des non consommateurs (alcMQ).



La composante 11 est liée à de faibles valeurs de **transferrine** chez des **diabétiques** et de relativement fortes valeurs chez des personnes atteintes d'**intolérance au glucose**.

La composante 12 reprend le plan 21-22 de l'ACP sur le profil clinique et le complète en liant les **hypertriglycéridémies** aux atteintes du **genou** et du **squelette axial** à l'inverse des atteintes des segments distaux. Les composantes 13 à 22 séparent essentiellement les composantes de l'ACP clinique dont on sait par construction qu'elles sont indépendantes. Elles n'apportent donc pas d'informations supplémentaires à celles de l'ACP dont elles proviennent.

Le plan 23-24 permet d'identifier des patients avec **surcharge en fer** relativement importante et une consommation d'**alcool** modérée au lieu d'excessive habituellement (Figure 82). Ces patients ont une **taille** et un **poids** importants relativement à leur sexe et sont plutôt jeunes. Cette forme est indépendante du niveau de fibrose hépatique ou de la consommation de tabac. Ils ont une atteinte **articulaire** avec une altération du métabolisme **glucidique** plutôt que cutanée ou hépatique. Pour ce type de patient, le niveau de la transferrine est indépendant de la sidérémie.

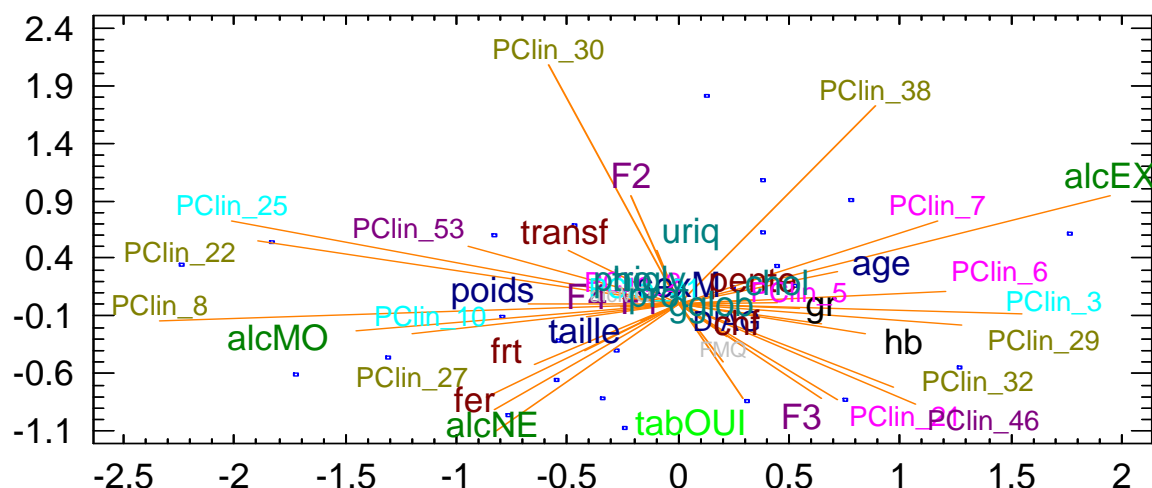
Le plan 25-26 identifie encore des atteintes articulaires, plutôt de la cheville liée à une consommation d'alcool très modérée et des triglycérides élevés. Ces patients ont une atteinte cardiaque et du métabolisme du glucose mais pas d'hypogonadisme. Ce n'est pas lié au niveau de surcharge en fer ou d'atteinte hépatique.

Le plan 29-30 identifie des patients avec une **phosphorémie**, un **cholestérol** et des γ globulines basses en lien avec une **CHF**, des **triglycérides** et une **transferrinémie** élevées. Ces patients ont cliniquement une atteinte **cutanée** sans atteinte articulaire. Ils sont plutôt jeunes, grands, diagnostiqués récemment et non fumeurs. Ce phénomène est indépendant du niveau d'atteinte hépatique. La sidérémie est un peu plus forte chez eux.

La composante 33 identifie des individus avec une **saturation** de la transferrine élevée alors que la **CHF** est basse. Ce sont des individus plutôt âgés et de grande taille. Leur ferritine a tendance à être faible sans écarts majeurs. On retrouve chez ces individus des perturbations métaboliques caractérisées par un taux élevé de triglycérides et une faible uricémie. Il n'y a pas de présentation clinique associée ni de lien au sexe ou à l'hématopoïèse.

Figure 82: ACP synthétique des homozygotes C282Y, plan 23-24.

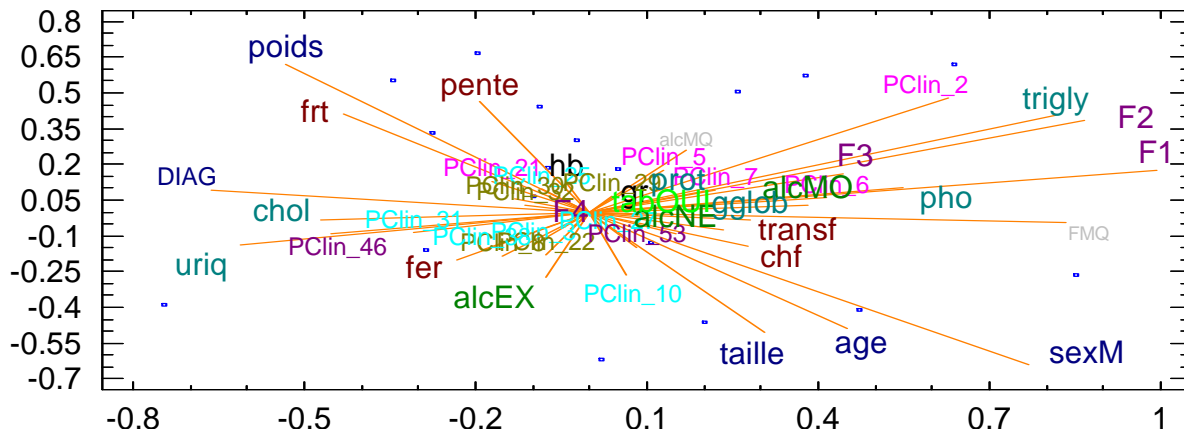
Composante 23 en abscisse et composante 24 en ordonnée. Ce plan représente 4% de la variabilité des patients et 41% de celle de la première composante. Les valeurs sur les axes sont les poids des corrélations des variables dans la composante. Les variables proches du centre 0,0 n'ont pas de poids dans le phénomène illustré par le plan. Les variables proches dans le plan sont fortement corrélées entre elles en ce qui concerne ce phénomène. Les variables en opposition sur une droite passant par le centre sont corrélées négativement. Les variables situées sur des axes perpendiculaires entre eux ne sont pas corrélées entre elles pour le phénomène illustré. Les carrés bleus sont des exemples d'individus caractéristiques. Le principal axe structurant le graphique est l'axe horizontal avec un léger relevage vers le haut à droite.



Le plan 37-38 complète le premier plan en identifiant une sous population d'**hommes maigres, âgés**, diagnostiqués au début de mise en place de la cohorte (Figure 83). Ces patients ont une atteinte modérée du **foie** liée à des **triglycérides** et une phosphorémie élevés et avec un cholestérol et une uricémie basses. Ces patients ont un faible **indice de réabsorption**, une faible ferritinémie mais une **CHF** et un niveau de **transferrine** plutôt élevés, indifférents à la sidérémie. Les seules atteintes cliniques nettement associées sont la présence d'une mélanodermie et l'absence de signes d'hypertension portale (varices, gastrite etc.) et de tumeur hépatique. La consommation d'alcool est indifférente.

Figure 83: ACP synthétique des homozygotes C282Y, plan 37-38.

Composante 37 en abscisse et composante 38 en ordonnée. Les valeurs sur les axes sont les poids des corrélations des variables dans la composante. Les variables proches du centre 0,0 n'ont pas de poids dans le phénomène illustré par le plan. Les variables proches dans le plan sont fortement corrélées entre elles en ce qui concerne ce phénomène. Les variables en opposition sur une droite passant par le centre sont corrélées négativement. Les variables situées sur des axes perpendiculaires entre eux ne sont pas corrélées entre elles pour le phénomène illustré. Les carrés bleus sont des exemples d'individus caractéristiques. Le poids des variables démographique est important dans ce plan mais on voit distinctement les paramètres de la charge en fer (rouge brique).



La composante 39 identifie des femmes de poids important avec une CHF élevée mais un indice de réabsorption bas quelque soit le niveau de ferritine. Il n'y a pas de lien avec la consommation d'alcool ou l'âge ni d'autre association.

Les autres composantes caractérisent des phénomènes marginaux isolés caractérisés par une seule variable.

En conclusion, si les homozygotes sont bien atteints de façon prioritaire par les troubles décrits classiquement lors de l'hémochromatose, les analyses en composantes principales mettent en évidence des nombreuses associations entre certains des profils cliniques observés et soit l'exposition à l'alcool soit des troubles du métabolisme énergétique ou protéique. Ces troubles ne sont pas liés à l'homozygotie et peuvent donc être déduits de la pénétrance de la maladie même si certains aspects du métabolisme du fer peuvent apparaître perturbés et avoir motivé la consultation initiale. Ceci nous permet de donner une estimation de la pénétrance clinique réelle chez les homozygotes.

Si on considère le plan 1-2 de la synthèse comme représentatif de l'hémochromatose HFE par ses différents aspects et sachant qu'il représente 17% de la variabilité, on peut admettre par une règle approximative que la pénétrance clinique n'est que de 20% de la pathologie décrite par la symptomatologie dite classique chez le patient "tout venant".

D.1.4 Comparaisons avec d'autres cohortes

La fréquence des différents signes cliniques dépend essentiellement des modes de recrutement des membres de la cohorte. En effet celui-ci est complexe :

- Selon la population visée : population générale volontaire le plus souvent, apparentés de cas connus, adhérents à un programme de santé ou une mutuelle, membres d'une cohorte locale ou recrutée pour étudier une autre pathologie, consultants d'un établissement de santé plus ou moins spécialisé, donneurs de sang, référée pour un avis face à une pathologie multiple etc.
- Selon les modalités du dépistage, directement génétique, selon une cascade biochimique, après un tri clinique etc. avec de multiples variantes d'enchaînement avec des décalages dans le temps qui peuvent être importants, pour le rattrapage des tests génétiques par exemple.

- Selon les définitions des phénotypes : précision des signes cliniques, recueil systématisé, appréciation "à dire d'expert", méthodes biologiques, seuils de référence etc.

A ces modalités différentes s'ajoutent des caractéristiques sociales et géographiques aboutissant à des prévalences variées de facteurs aggravants ou protecteurs (mode de vie, natalité, alimentation, âge). Tous ces éléments varient au cours du temps pour une même cohorte du fait de l'évolution des techniques et des connaissances et des programmes de recherches et des motivations des personnes impliquées dans l'organisation. C'est d'autant plus vrai que la mutation est tout de même relativement rare et que les formes cliniques manifestes le sont encore plus. Il faut donc beaucoup de temps pour accumuler suffisamment de cas pour faire des calculs statistiques avec un minimum de précision et représentatifs de l'ensemble des situations.

Tous ces éléments font qu'il est très difficile de comparer de façon raisonnée les statistiques présentées par les différentes équipes de recherche depuis 50 ans, d'autant plus que ces informations ne sont généralement pas indiquées précisément dans les articles par manque de place, évolution des connaissances ou motivation des équipes. Nous ne procéderons donc pas à une étude systématique par rapport aux très nombreux chiffres ponctuellement publiés et dont des revues essaient de faire une synthèse à peu près annuellement sans aboutir à des conclusions fermes.

D.1.5 Conclusion descriptive

Les profils cliniques observés dans la cohorte LOGIFER recourent les descriptions classiques et historiques faites dans tous les pays où la mutation C282Y est présente. On retrouve particulièrement :

- La grande hétérogénéité des patients, la variabilité des âges où les symptômes sont présents, des modes d'identification des patients.
- La difficulté d'obtenir un critère fiable et général du niveau de surcharge en fer valable pour tous les patients à tous les âges. Il faut donc se fonder sur une interprétation **simultanée** de plusieurs critères en tenant compte de l'âge et du sexe sans n'en privilégier aucun.
- Le peu de spécificité des signes cliniques et la difficulté à établir des liens clairs entre un niveau de surcharge et une expression clinique, sa gravité et son potentiel d'évolution.
- L'importance des histoires individuelles autant que des facteurs communs d'exposition dans l'expression de la maladie.

Le principal facteur limitant de notre travail est le grand nombre de valeurs manquantes dans les descriptifs cliniques et biologiques. C'est particulièrement vrai pour les apparentés pour des raisons pratiques et parfois éthiques.

Il convient donc de compléter plus habituellement les dossiers des probants par une approche plus systématique des tests et examens cliniques, au besoin par des techniques de recherche active des données au fur et à mesure comme lors d'un suivi de registre ou d'un essai clinique plutôt que par des opérations "coup de poing". C'est particulièrement vrai pour les patients référés.

Vis-à-vis des apparentés, la situation est plus compliquée comme le montre l'expérience pratique depuis le lancement des dépistages génétiques, soit par enquête familiale soit par sondage en population générale où les biais de recrutement sont systématiquement observés vis-à-vis de l'expression clinique [64, 89, 99, 127, 152, 153, 204, 210-214]. La méthode de dépistage inversé vers les parents à partir de tests néonataux proposée par Cadet est sûrement intéressante par sa facilité d'accès à la population ciblée qui est bien médicalisée du fait de la naissance. L'alternative est un dépistage sur un échantillon de familles incluant les probants et les apparentés aléatoirement sélectionnés, étudiées plus complètement, ce qui est toujours difficile à faire respecter en pratique. Ce dépistage doit être répété périodiquement afin de suivre l'évolution des modes de recrutement des probants.

Un exemple d'information manquante pourtant fondamentale pour apprécier la charge en fer est le nombre de dons du sang effectués : l'information n'est connue que pour 44% des patients et pour les donneurs, le nombre de dons (de 1 à 99) n'est connu que pour 79% d'entre eux.

Le deuxième facteur limitant est l'absence d'enregistrement réel et systématique du devenir des patients, traités ou non. Cela serait souhaitable afin de répondre aux questions posées sur la pénétrance et l'efficacité du traitement. Un projet de recherche en ce sens a été déposé mais non encore financé.

Le troisième facteur limitant est l'absence d'informations sur le régime alimentaire. Toutefois celui-ci est difficile à qualifier surtout sur le long terme. Il conviendrait d'avoir quelques informations simples qui permettent de juger des cas extrêmes. Il est sans doute probable que la restriction à la consommation récente est suffisante, à l'exemple de

ce qu'on voit pour la consommation de tabac et d'alcool. Les cas particuliers qui surgissent à l'interrogatoire peuvent être explicités dans les commentaires afin que la trace soit conservée dans la base de données.

D.2 REABSORPTION DU FER

La recherche de caractéristiques phénotypiques permettant de décrire le plus complètement les patients homozygotes C282Y implique de s'intéresser à leur réponse au traitement d'entretien. En effet, celui-ci a un rythme et une intensité variable d'un malade à l'autre pour des résultats comparables en termes de bilan martial (4 à 12 saignées par an [215]). L'analyse de cette situation a amené à la création d'un nouvel indice phénotypique que nous avons appelé IRI (iron removal index²¹) correspondant à la quantité de fer retirée par jour au patient afin de maintenir son bilan martial constant. L'étude de cet indice a fait l'objet d'une publication que nous compléterons ici [76]. Le principal résultat est que cet indice correspond à l'augmentation quantitative de l'absorption journalière du fer induite par la présence du génotype C282Y.

Cet indice n'a été étudié que chez les patients homozygotes pour cette mutation et les résultats présentés ici ne s'adressent qu'à cette population. Toutefois il est vraisemblable qu'il peut être calculé de la même manière et avec la même signification pour les autres types d'hémochromatose ou les autres variantes génotypiques qui entraînent un programme de saignées régulières. L'adaptation de cet index aux personnes traitées par chélation peut également être envisagée même si ce traitement est rare. L'utilisation pour d'autres pathologies où les saignées sont indiquées doit être adaptée car la signification biologique de l'index n'y est pas la même.

D.2.1 Résumé des résultats de l'article

L'hypothèse fondant l'article est que le rythme de retrait du fer au cours du traitement d'entretien correspond à la quantité de fer que l'individu surabsorbe du fait de son anomalie génétique. Il s'agit donc d'une mesure phénotypique directe de l'impact de l'hémochromatose pour un individu donné et cela doit permettre de compléter les indicateurs classiques dont on sait qu'ils ne permettent pas un classement correct de tous les individus. Cette hypothèse sous-entend que la mesure du fer soustrait est faite chez des individus dans un état de stabilité vis-à-vis du métabolisme du fer : apport, ferritine et hémoglobine constants.

A partir de la cohorte LOGIFER, 316 patients homozygotes C282Y avec un suivi post désaturation stable sur au moins 12 mois ont fourni des données sur les conditions de diagnostic, le phénotype à ce moment, le rythme des saignées et la quantité d'hémoglobine retirée.

Cela a permis de calculer un "Iron Removal Index" pour chacun des individus et d'étudier ses propriétés. Il est exprimé en mg de fer/ jour et correspond strictement à la quantité moyenne de fer soustrait par jour de traitement d'entretien.

Cet index est remarquablement stable dans le temps pour un individu donné, dépendant essentiellement du niveau de ferritine auquel il est stabilisé (coefficient de variation de 11.6%).

D'un individu à l'autre, la valeur est variable, reproduisant ce qui est connu pour d'autres indicateurs phénotypiques de la surcharge en fer (1.3 à 6.1 mg/jour avec une médiane à 2.44). Les principaux facteurs de variation sont le sexe (plus élevé chez l'homme, 1.26 mg/jour), le poids (proportionnellement à la puissance 2 du poids), l'âge au diagnostic (plus fort chez le jeune), et le niveau de fibrose hépatique (plus élevé en cas de cirrhose). Le niveau de surabsorption est également lié à l'anémie induite [28], ce qui est ajusté par le niveau de ferritine pendant le traitement d'entretien en tant que variable subrogée.

Sa valeur est clairement corrélée avec l'ensemble des indicateurs classiques de la surcharge en fer (AIR, ferritine, fer sérique, CHF) mais comporte une part de variation supplémentaire indépendante de l'âge au diagnostic et représentant 50% de sa variance. Il apporte donc clairement une information supplémentaire pour décrire le phénotype des individus.

Outre cet aspect de descripteur phénotypique, il permet également de décrire le besoin du patient en saignées et peut servir de cadre conceptuel pour mettre en place le traitement et suivre la réponse du patient :

- Sa stabilité conditionnelle au niveau de charge en fer du patient indique qu'à traitement constant, toute variation des indicateurs martiaux (fer, ferritine, hémoglobine) doit alerter le clinicien sur un événement dans la vie du patient.

²¹ Initialement nous avons appelé cet IRI "iron **reabsorption** index" car caractérisant le fer réabsorbé après le traitement de désaturation en plus des besoins physiologiques et qu'il faut retirer par les saignées. Suites aux remarques faites et à son utilisation pratique, il nous semble plus parlant de l'appeler "iron **removal** index" en se rattachant à son mode de calcul et à son usage pour piloter le traitement.

- Son mode de calcul indique une équivalence entre l'espacement des saignées et leur volume, il est donc possible de concevoir un schéma de traitement adapté aux possibilités et au confort du malade. La formule indique également la procédure à utiliser pour récupérer une interruption temporaire du traitement afin de conserver au total une "pression de saignée" constante.

D.2.2 Compléments de résultats

D.2.2.1 Un effet de l'alcool ou de la fibrose ?

L'utilisation de la fibrose à la place de la consommation alcoolique donne des résultats très similaires. A titre d'exemple le Tableau 9 illustre les différences entre 2 régressions de prédiction de l'IRI où tous les autres paramètres sont conservés. Les coefficients des variables sont du même ordre de grandeur, les plus fortes différences relatives étant liées aux coefficients de faible poids. Les écarts-types des coefficients sont également très proches, ceux du modèle avec alcool étant plus faibles du fait du meilleur coefficient de corrélation multiple. Les distributions des résidus des 2 modèles sont très proches indiquant l'absence de biais entre les 2 (Figure 84).

Tableau 9: Comparaison des rôles de la fibrose et de l'alcoolisme pour la prédiction de l'IRI.

Comparaison de 2 régressions linéaires généralisées pour la prédiction de l'IRI illustrant le rôle des variables alcool (rose) ou fibrose (vert). A gauche, comparaison des degrés de signification "p" et à droite, modification du poids des covariables. Les cas analysés et les covariables sont les mêmes. Stade HAS de 0 à 4 selon le niveau d'atteinte biochimique ou clinique d'après les recommandations de la haute autorité de santé. Fibrose observée à la biopsie ou prédite par les équations discriminantes (voir D.4.3). Consommation d'alcool en 3 niveaux + manquant. Le stade HAS=4 sert de référence, *=variable nichée dans la variable sexe, "p" à juger globalement sur effet direct + interaction, log= logarithme.

VARIABLE	taille du test p		VARIABLE	coefficients			écart-type		
	alcool	fibrose		alcool	fibrose	ratio A/F	alcool	fibrose	ratio A/F
atteinte de la glycémie	0.3379	0.6376	atteinte de la glycémie	0.029	0.014	2.07	0.030	0.031	0.97
sexe masculin	0.0016	0.0690	sexe masculin	1.660	1.460	1.14	0.526	0.541	0.97
stade HAS (1-4)	0.0237	0.2138	stade HAS= 1	0.014	0.021	0.64	0.076	0.078	0.97
log(ferritine cible)	<10 ⁻⁴	<10 ⁻⁴	stade HAS= 2	0.116	0.089	1.30	0.040	0.046	0.87
log(ferritine au diagnostic)	<10 ⁻⁴	<10 ⁻⁴	stade HAS= 3	-0.015	-0.006	2.50	0.037	0.042	0.88
log(date naissance)	<10 ⁻⁴	<10 ⁻⁴	log(ferritine cible)	0.276	0.285	0.97	0.045	0.046	0.98
log(ASAT au diagnostic)	0.0050	0.0029	log(ferritine au diagnostic)	0.348	0.363	0.96	0.033	0.035	0.94
log(transferrine au diagnostic)	<10 ⁻⁴	<10 ⁻⁴	log(date naissance)	1.029	1.032	1.00	0.086	0.088	0.98
log(poids au diagnostic)	<10 ⁻⁴	<10 ⁻⁴	log(ASAT au diagnostic)	0.103	0.114	0.90	0.037	0.038	0.97
fibrose (METAVIR)*	--	0.4336	log(transferrine au diagnostic)	-0.841	-0.939	0.90	0.122	0.123	0.99
consommation alcool*	<10 ⁻⁴	--	log(poids) chez la femme	0.438	0.568	0.77	0.195	0.199	0.98
			log(poids) chez l'homme	1.368	1.408	0.97	0.164	0.170	0.96
Coefficient de détermination R ²	48.4%	47.3%							
résidu moyen	0.809	0.819							

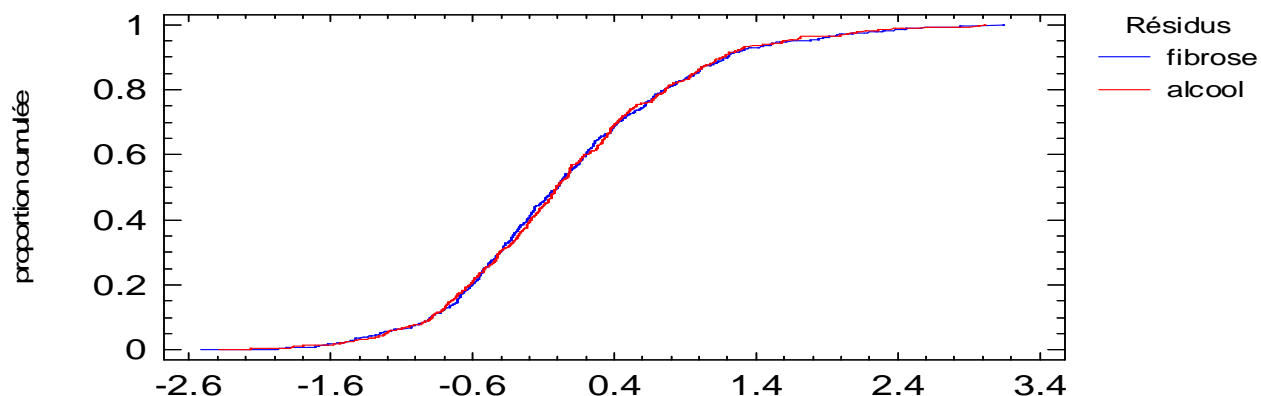
La relation entre la surabsorption de fer et le degré de fibrose hépatique ou la consommation d'alcool n'est pas simple (voir Figure 85). Si globalement l'effet de l'alcool prédomine et la consommation alcoolique élevée est liée à une surabsorption importante, on s'aperçoit que lorsque la fibrose est modérée (F2), le niveau de consommation alcoolique a peu d'influence, de même si la consommation alcoolique ne s'est pas traduite par une atteinte hépatique notable (F0). Toutefois, l'analyse doit également prendre en compte une interaction avec le sexe, les consommations d'alcool et leur déclaration n'étant pas les mêmes selon le sexe. Chez les femmes, l'effet de la consommation d'alcool est progressif avec le niveau de fibrose de F2 à F4, et nul pour F1 et F2.

On remarque que pour ce groupe de patients traités au long cours, les anciens alcooliques ont une fibrose qui persiste comme cela a été déjà évoqué (22), contrairement à ce qui a été décrit précédemment lors de l'étude de l'effet général des saignées.

Figure 84: Comparaison des distributions de résidus pour la prédiction de l'IRI.

Abscisse= valeur prédite de l'IRI. Répartition des résidus des 2 régressions linéaires généralisées illustrées dans le Tableau 9 lorsqu'on échange les rôles de l'alcoolisme et de la fibrose.

A: fonction de répartition. Les erreurs de prédictions ont la même distribution et sont de biais identique (corrélations de 0.982 entre les résidus et entre les valeurs prédites).



B: résidus en fonction de la valeur prédite. A gauche avec la consommation alcoolique, à droite avec le stade METAVIR. La relation entre la valeur prédite et les erreurs est du même ordre de grandeur pour les 2 modèles. Les erreurs sont plus faibles pour les faibles valeurs prédites.

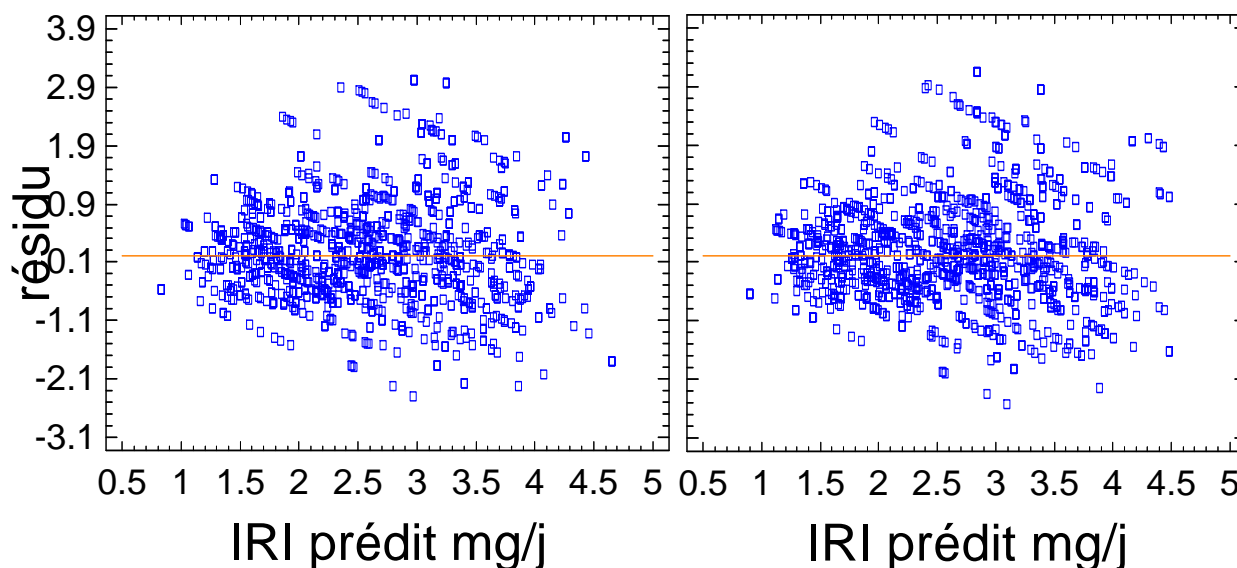
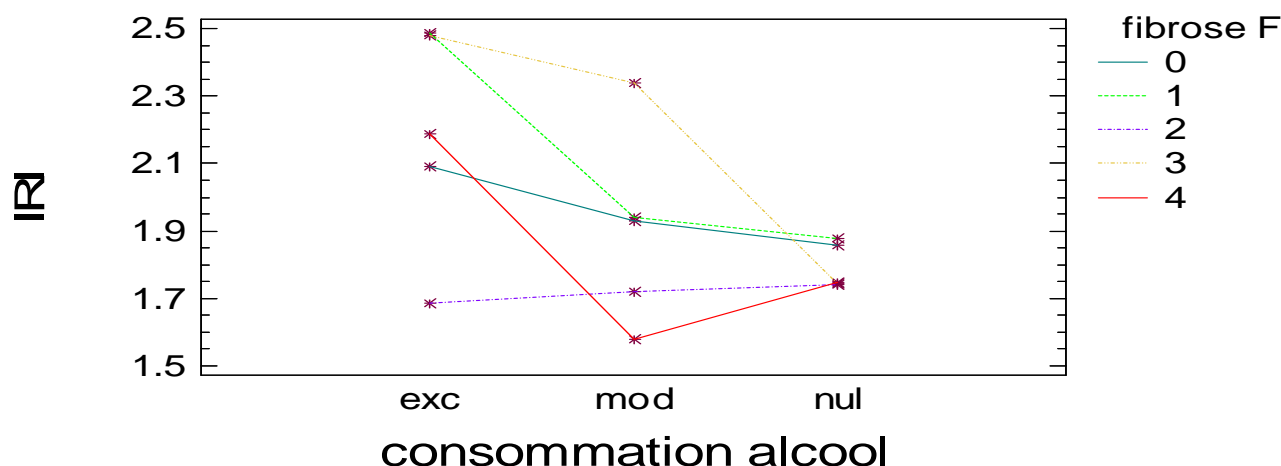


Figure 85: Interaction entre la fibrose et la consommation d'alcool sur l'IRI.

IRI en mg/jour. Consommation d'alcool présente ou passée excessive (exc), modérée (mod) ou nulle (nul). Effet de l'interaction significatif ($p < 0.008$ dans un modèle linéaire généralisé incluant l'effet du sexe, du bilan martial, du niveau de désaturation et de l'âge). La mesure de la consommation d'alcool est déclarative. Les intervalles de confiance ne sont pas affichés afin de limiter les superpositions.



D.2.2.2 Effet de l'âge

D.2.2.2.1 Modèle

La lente accumulation du fer responsable des troubles observés oblige à tenir compte d'un facteur "durée" dans l'analyse de la surcharge atteinte au moment de la prise en charge. L'un des intérêts de l'IRI est de s'affranchir de cette notion.

Toutefois cette durée n'a pas le même sens selon l'âge de l'individu : dans l'enfance, la croissance permet de modérer l'accumulation du fer dans les organes de stockage; pendant la période d'activité du cycle menstruel chez la femme, les pertes supplémentaires en fer limitent l'effet du temps par rapport aux hommes. L'accumulation reprend à un rythme plus défavorable après la ménopause. Certains estiment également que l'absorption intestinale s'essouffle à partir d'un certain âge (indéterminé) et que cela ralentit la surcharge en fer. Inversement, un ralentissement de l'hématopoïèse et une modification des masses musculaires peut modifier le pool de fer circulant et les stocks hépatiques. Pour finir, des saignements occultes plus fréquents peuvent limiter les quantités de fer emmagasiné.

Il est donc difficile d'espérer prendre en compte l'effet de durée à partir d'une simple relation linéaire entre la surcharge et l'âge. Summers avait déjà suggéré en 1990 de corriger l'âge observé des femmes pour le calcul de l'HII [48] mais cela n'avait pas été mis en pratique.

J'ai choisi de découper l'âge en 3 tranches potentielles jusqu'à la date de diagnostic qui arrête le compteur pour l'évaluation de la surcharge :

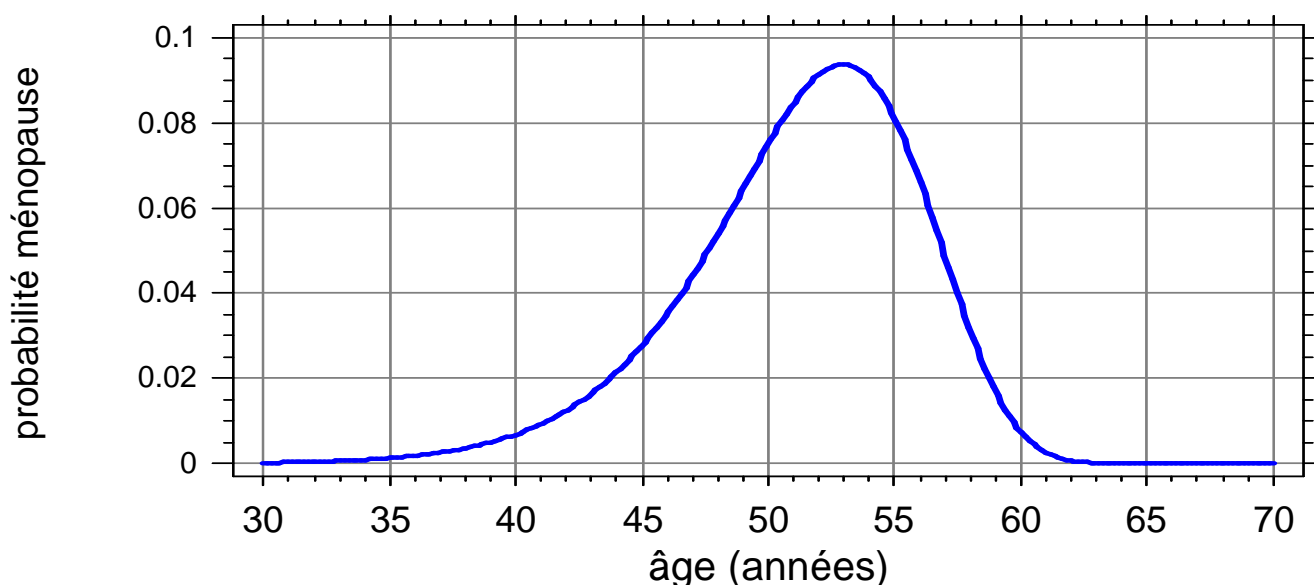
- moins de 13 ans pour tous,
- à partir de 13 ans, une durée pour les hommes et une autre pour les femmes jusqu'à la ménopause lorsque sa date est connue, sinon la date est estimée par une imputation simple sur la base d'une loi de Weibull (Figure 86).
- pour les hommes, cette durée se prolonge jusqu'à la date de diagnostic, pour les femmes, la durée après la ménopause est considérée comme ayant un poids équivalent à ce qu'on observe chez l'homme adulte.

Ces dates ont été choisies pour des effets moyens sachant qu'à moins de 5 ans près, cela n'a beaucoup d'influence vu l'âge de diagnostic auquel cette durée est rapportée et vu qu'il faut tenir compte du temps de recharge en fer pour corriger l'anémie physiologique et récupérer le niveau de stockage du fer normal observé dans le sexe masculin.

L'effet de la première tranche d'âge se retrouve mécaniquement inclus dans la constante ou l'effet du sexe au sein des modèles.

Figure 86: Probabilité de ménopause en fonction de l'âge chez l'homozygote C282Y.

Loi de Weibull, de paramètre de forme de 13.5272 et de paramètre d'échelle de 53.267, médiane à 51.84 ans. Les paramètres sont estimés d'après les valeurs observées dans toute la cohorte en tenant compte des censures à droite et à gauche (diagnostic ou hystérectomie réalisés avant la ménopause, âge au diagnostic surestimant l'âge à la ménopause dont on connaît l'existence). Le modèle tient compte d'un éventuel hypogonadisme. Ce modèle est utilisé pour l'imputation des valeurs manquantes.



D.2.2.2.2 Résultats

L'effet de l'âge sur l'IRI est analysé dans un modèle ajusté sur les facteurs dont on sait qu'ils influencent sa valeur, soit le niveau de ferritine pendant le traitement, le poids, la ferritine et la transferrine au diagnostic, la date du diagnostic, le niveau d'alcoolisation.

40% des femmes ont été diagnostiquées alors qu'elles n'étaient pas ménopausées ou avaient moins de 52 ans.

L'effet de la durée passée en période de cycle menstruel avant le diagnostic n'est pas différent d'un effet global de l'âge chez les femmes (Coefficient : 0.0115/an, ET 0.0063 et 0.0156/an, ET 0.0044 respectivement. $p > 0.3$). La différence de valeur du coefficient est liée à la prise en compte de la durée de la période hors cycle.

Il n'y a pas de différence d'effet entre la durée écoulée chez l'homme après 13 ans et celle écoulée chez la femme après l'âge de la ménopause (0.0233 contre 0.0242, ET = 0.0108, $p > 0.67$). Par contre l'effet par an hors cycle est 2.02 fois celui observé pendant la durée du cycle ($p < 10^{-4}$). Ce dernier est juste significatif (p de 0.026 à 0.157 selon le jeu de simulation des données manquantes).

L'effet de la période hors cycle est annulé chez les femmes lorsqu'on utilise la date de naissance parmi les covariables. La corrélation entre la date de naissance et les durées pendant et après le cycle est de -0.80 et -0.67, ce qui explique des effets d'interaction complexes. Chez les hommes, la corrélation est de -0.78 entre l'âge au diagnostic et la date de naissance.

D.2.2.2.3 Commentaires sur l'effet de l'âge

Il en résulte que l'effet de l'âge est différent chez les hommes et chez les femmes. Cette différence d'effet est retrouvée lors de l'analyse de la vitesse de charge en fer du foie. Elle indique que les ajustements de type HII doivent être analysés séparément chez l'homme et la femme et qu'il faut en tenir compte lors de l'examen de la question d'un éventuel ralentissement de la surcharge avec l'âge.

Il serait intéressant d'intégrer l'hypothèse de Mandelli qui a proposé un modèle complexe [84] où la CHF serait saturable et n'est pas un reflet exact de la charge corporelle totale dans un modèle incluant l'âge et les cofacteurs de surcharge afin de reproduire l'apparence de ralentissement de la charge en fer.

D.2.3 Discussion

Le fait qu'une partie seulement, pas très importante ($R^2 \approx 50\%$), de la variabilité de l'IRI vienne de facteurs explicatifs classiques indique qu'il reste des caractéristiques phénotypiques sous-jacentes inconnues qui peuvent être utiles pour les études physiologiques et génétiques. En particulier, il conviendrait de prendre en compte les différences d'apports alimentaires avec les éventuels facteurs de modulation de la digestibilité du fer alimentaire [34, 40]. Cade, étudiant des femmes autour de la ménopause, montre que les variations de la quantité et de l'origine du fer alimentaire conjointement au génotype et à la consommation de tabac n'expliquent que 33% de la variance inter-individuelle de la ferritinémie [32]. Si on admet que la ferritine observée avant traitement est le reflet de la surabsorption à l'échelle d'une population non suivie pour une hémochromatose, les différences de régime alimentaire d'un individu à l'autre dans notre échantillon ne peuvent expliquer qu'une part assez faible de la variabilité de l'IRI.

Lors de saignées massives chez des donneurs de sang, on sait que la surabsorption compensatrice peut atteindre 3-4 mg/j [8, 25], soit des chiffres comparables à ceux observés chez les hémochromatosiques de notre cohorte, dont il faut souligner qu'ils ne sont pas anémiés lors du traitement d'entretien contrairement aux forts donneurs. Une absorption au moins aussi massive est possible lors d'anémie liée à la thalassémie alors qu'il existe une surcharge en fer importante chez ces malades (à dominante macrophagique). Cela nous indique seulement que nos résultats ne sont pas incompatibles avec les capacités physiologiques de l'intestin et que l'hémochromatosique fait preuve d'une surabsorption éventuellement supérieure. Olsson discute de l'effet de l'anémie comparée à l'excès d'apport de fer lorsque le traitement d'entretien est anémiant [40]. Il estime que la surabsorption chez le donneur de sang non muté légèrement anémié mais supplémenté d'environ 27% est comparable à celle observée chez l'hémochromatosique non supplémenté et légèrement "sur-saigné" avec le même niveau d'anémie. L'effet de l'anémie sur la régulation de l'absorption est donc probablement majoritaire par rapport à l'effet de la mutation. Powell [28] montre bien que la surabsorption observée n'est pas due qu'à la carence en fer induite (Figure 5).

L'IRI est une constante dans le temps pour un individu conditionnellement à son degré d'atteinte hépatique, à son âge, à son poids et à son profil martial au diagnostic. Ceci avait été pressenti par Olsson dans une observation unique de 1997 [40] et par Barton en 2000 sans qu'il l'explique [13]. La mesure qu'on en fait dépend en sus du niveau auquel on stabilise le malade après le traitement initial. Adams constate que la relation entre la vitesse d'accumulation (assimilable à l'HII) et la vitesse de désaturation qu'il appelle RIM n'est pas bonne [79]. Il observe que la vitesse de désaturation est plus importante en cas de cirrhose (sans indiquer de valeurs), ce qui correspond à

notre observation d'une dépendance de l'IRI vis-à-vis de l'atteinte hépatique, celle-ci favorisant la surcharge. Cet effet est donc rémanent après la désaturation et sur plusieurs années. Cette relation peut être une conséquence de l'atteinte hépatique ou être le témoin de ce qu'une charge en fer intense, c'est-à-dire un IRI élevé, a plus de chances d'avoir créé des lésions au moment du diagnostic (voir le chapitre A.3.2.1).

La vitesse de réaccumulation entre saignées est variable au moins de 1 à 3 selon l'individu d'après les rythmes de saignée d'entretien [13, 49, 197]. Cela est également signalé par Adams en 1993 à propos de 21 patients de 58 ans environ, suivis sans traitement d'entretien permanent [216]. En l'absence de saignées après la désaturation initiale, la ferritine augmente de 99 µg/L/an (étendue 1.2 à 241)²². Ce taux ne semble pas lié à la surcharge initiale contrairement à ce que nous avons trouvé mais l'effectif testé était faible. Lors de son étude de 1970, Powell montrait par une étude isotopique que la surabsorption équivalente à celle mesurée par l'IRI après traitement de déplétion était de l'ordre de 1.4 mg/j avec un écart-type de 50% [28]. Ces nombres sont inférieurs aux nôtres mais le système de mesure est différent, en particulier l'absorption du fer héminique n'avait pas été prise en compte dans ses mesures alors qu'on sait qu'elle est également concernée par le dérèglement lié à l'hémochromatose.

Dans son étude de 1997, Olsson observe une variabilité similaire à la nôtre pour un niveau moyen de 3.63 mg/j (ET= 1.1 mg/j, CV^{xxi} de 30%) en l'absence de supplémentation [40]. La différence avec nos résultats (3.16 mg/j et 1.125 mg/j chez nos malades masculins) est faible en tenant compte de la différence de méthode de mesure de la recharge en fer, de la courte durée de recharge prise en compte dans cette mesure (1-2 ans) et de l'absence de prise en compte des périodes d'adaptation dans les calculs. Seuls les taux de ferritine de début et fin de période sont prises en compte dans les calculs et non le niveau moyen pendant la période. Pendant la période non supplémentée, la ferritine a systématiquement diminué de 10% et elle avait déjà diminué de 10 % entre les 2 périodes, au début de la baisse des apports en fer. L'effet est probablement une surestimation de l'IRI en deuxième période, ce qui le rapprocherait de nos valeurs.

Il faut noter que d'un point de vue pratique, il gère la moindre absorption en espaçant les dons du sang. Il est donc proche de nos recommandations en termes d'utilisation de l'IRI et du concept qui le soutient pour le pilotage du programme de saignées d'entretien. Il donne également des exemples de modification du programme de saignée afin de maintenir le statut martial constant, autre application pratique du suivi de l'IRI et de la courbe de saignée. Mais il n'en tire pas d'exemple de calcul permettant d'exploiter un tableau de bord comme nous pouvons le faire avec la courbe de saignée et le calcul permanent de l'IRI. Le peu de cas disponibles ne lui a pas non plus permis de développer le concept, très lié aux moyens dont dispose son centre de transfusion.

Pour MacLaren l'essentiel de la variabilité inter-individuelle de l'absorption (87%) provient du transfert du fer de la cellule intestinale vers le sérum [39].

L'hémochromatose en phase d'état semble ne pas absorber beaucoup plus de fer que l'individu sain (17% contre 13%), mais lorsque sa ferritine est encore basse ou après désaturation, l'absorption est 2 fois plus intense (30%) d'après des mesures par radio-isotope sur le corps entier [19]. Comme on sait que la surcharge est liée à la surabsorption, cela pourrait suggérer qu'il existe tout de même une régulation de l'absorption par la surcharge malgré la mutation, mais qu'elle est peu performante nécessitant des forts niveaux de fer ou de ferritine sériques pour stabiliser la situation. Cela pourrait expliquer en partie le ralentissement du rythme de surcharge du foie ou de la ferritinémie passé un certain âge, ce qui n'empêche pas les lésions d'évoluer suite à la présence constante de l'effet délétère du fer en excès. Il peut également s'agir d'un artefact lié à un changement de répartition de la charge en fer qui du fait de la saturation des organes/compartiments les plus avides, se localise dans des organes non accessibles par les méthodes d'exploration courantes. Un exemple est donné par Beamish en 1974 chez 12 hémochromatosiques surchargés (5 de novo et 7 après interruption du traitement) et 25 hémochromatosiques désaturés. Il trouve que le fer lié à la transferrine et la charge en fer déterminée par chélation ponctuelle restent anormalement élevés lorsque le niveau de ferritine est bas (normal) et qu'il n'y a pas de corrélation entre la charge en fer déterminée par cette chélation et la ferritine ou le fer soustrait par saignée chez les patients surchargés [5]. Il en conclut que le mécanisme de répartition de la charge en fer n'est pas univoque. Ce phénomène de ralentissement de la surabsorption 5 à 10 ans après la désaturation vu par différents auteurs est rappelé par Walters en 1975. En tout cas, cela souligne que l'estimation de la surabsorption par l'IRI est sûrement plus caractéristique du phénotype de l'individu que le niveau de surcharge atteint à un âge avancé lorsque le malade est dépisté.

Dans ces conditions, la constance de la valeur de l'IRI au cours du temps renforce notre hypothèse qu'il s'agit bien d'une caractéristique phénotypique individuelle. Toutefois il serait utile, par une estimation des pertes de chaque patient, d'avoir une estimation de la part naturelle de l'absorption qui lui est propre afin d'étudier un lien de la valeur

²² Les formules habituelles vues au A.3.2.2.4 indiquent que cela correspond à 0.7-1.89 g de fer par an soit un IRI de 1.8 à 3mg/j, ce qui est compatible avec les IRI observés dans notre échantillon en tenant compte de l'inhibition de l'absorption liée à l'augmentation de la ferritine.

de surabsorption avec d'autres caractéristiques physiologiques de l'absorption individuelle qui expliquent la variabilité dans la population non atteinte.

L'effet du sexe sur l'IRI en tant que marqueur de la surabsorption spécifique au génotype hémochromatosique est sous-estimé. En effet, naturellement, les femmes absorbent mieux le fer alimentaire que les hommes (digestibilité de 10% contre 8.3%) d'après Cook [21], en raison de leur plus faible hémoglobinémie. Pour l'hémochromatosique, la surabsorption en quantité est supérieure chez l'homme pour des rations sans doute comparables, même en tenant compte de la différence de niveau d'alcoolisation et de poids. Cela veut donc dire que la hiérarchie de digestibilité selon le sexe est inversée. Et qu'il faudrait augmenter l'effet du génotype mesuré par l'IRI de l'écart d'origine soit 17 % au moins ($1 - 8.3/10.0$). Cette correction doit disparaître lorsque l'IRI est mesuré chez une femme ménopausée qui a éliminé son anémie physiologique.

La liaison de l'IRI au poids remet en avant une question relative à l'utilisation de l'AIR pour estimer la surcharge. En effet la première phase du calcul est identique. Cook suggère d'ailleurs en 1986 qu'il faut tenir compte du poids pour interpréter les stocks de fer [87]. Pour pouvoir comparer les surcharges des individus entre eux ou pour un effet attendu, il serait également souhaitable de rapporter l'AIR au poids de l'individu. Ceci amène une question immédiate sachant que l'obésité est un facteur liée à la surcharge. Quel poids utiliser comme variable d'ajustement ? Le poids observé, le poids théorique sans surcharge pondérale, un des nombreux poids "métaboliques" décrits ? L'expérience acquise lors de l'analyse de l'IRI dit que ces propositions ne changent pas essentiellement l'effet du ratio.

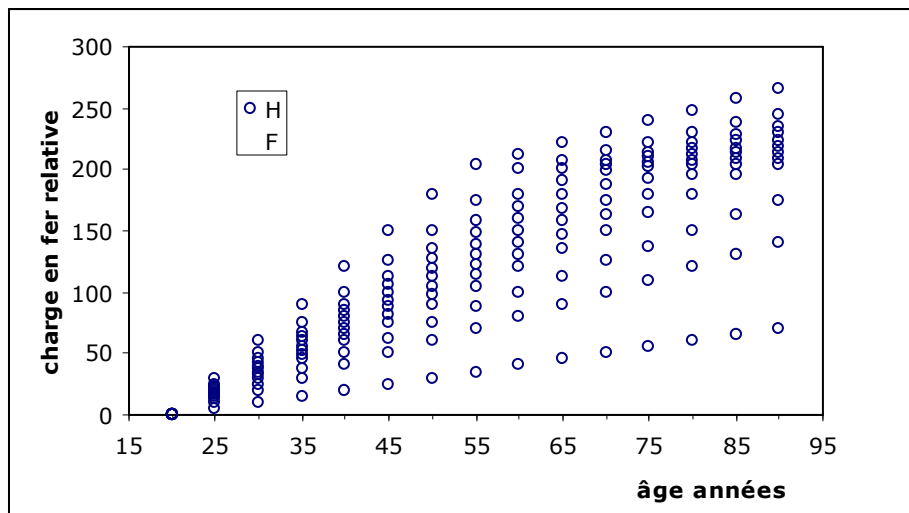
D'un point de vue pratique, il faut noter que si le poids varie en gros d'un facteur de 1 à 3 pour les extrêmes (50 à 150 kg) et moins le plus souvent (60-120kg), la masse de fer soustraite au moment du traitement varie plutôt dans un facteur de 1 à 10 pour l'hémochromatosique (A.3.2.2). La variabilité du ratio est donc nettement plus liée à celle de l'AIR. Toutefois cette correction peu coûteuse est une amélioration lors d'études précises ou de l'évaluation de cas particuliers.

La très grande variabilité de la capacité d'absorption du fer d'un individu à l'autre entraîne une difficulté d'interprétation de la relation âge-ferritine lors des enquêtes transversales. En effet, un individu avec une forte absorption va atteindre plus précocement un niveau de ferritine donnée et réciproquement. Au bilan quand on observe la distribution de la ferritine dans la population à un moment donné, une valeur donnée de la ferritine peut être observée à n'importe quel âge et cela donne l'impression d'une courbe horizontale avec une forte dispersion au dessus et en dessous, aggravée par les variations ponctuelles non génotypiques de la ferritine. Il n'y a qu'au plus jeune âge qu'on peut observer une différence nette, car personne n'a vraiment eu le temps d'accumuler du fer, et pour les femmes chez qui l'accumulation reprend après 50 ans et pour lesquelles on observe donc une montée de la ferritine dans la deuxième moitié de la vie. Or c'est exactement ce qu'on observe dans ces enquêtes [64, 67]. Une simulation simple l'illustre dans la Figure 87, une accumulation continue ne devient insensible que pour les patients accumulant rapidement le fer. Les autres vont continuer à le faire significativement très tardivement. Ils pourraient ne jamais atteindre le seuil clinique si celui-ci est fixé vers 150. Il faut donc se garder d'une règle générale sur une simple observation statique.

Il faut remarquer que dans nos calculs sur la stabilité du statut martial, nous n'avons pas pris en compte les variations nycthémérales dont l'effet paradoxal supposé du travail nocturne qui inverse le cycle nycthéméral du fer [217].

Figure 87: Simulation de la charge en fer selon l'âge.

Simulation de la charge en fer progressive par la loi de Weibull pour des vitesses variant de 1 à 6 (trajectoire du bas pour la plus lente) et un freinage proportionnel lorsque la charge (supposée hépatique) atteint la valeur 200. Les vitesses de charge entre 2 et 5 sont légèrement sur-représentées afin d'illustrer la distribution des vitesses. Seuls les hommes sont représentés.



D.2.4 Conclusion sur l'IRI

Nos résultats sur la réabsorption du fer après désaturation illustrée par l'IRI sont donc très proches quantitativement des résultats obtenus historiquement sur l'absorption du fer et dans les études physiologiques. Nos apports sont les suivants :

- Résultats obtenus uniquement chez des malades génotypés et tous homozygotes C282Y.
- Résultats obtenus dans les 2 sexes montrant la cohérence du concept.
- Mesures effectuées sur une durée de 8 ans par malade au lieu de 1 à 3 ans avec démonstration de la stabilité de l'indicateur au long terme.
- Résultats sur 316 patients soit plus de 10 fois les effectifs des études précédentes, permettant une étude statistique de l'indicateur.
- Prise en compte systématique des éléments cliniques, du poids, du bilan biochimique, des facteurs de risques biologiques.
- Elaboration d'une équation de prédiction.
- Conceptualisation des conséquences pratiques des propriétés de la réabsorption du fer chez le patient en traitement d'entretien permettant de piloter celui-ci sur des bases scientifiquement appuyées.
- Infirmer l'idée que le traitement d'entretien crée un cercle vicieux obligeant à des saignées excessives.

La principale faiblesse de notre étude est l'absence d'information sur les niveaux d'apport en fer mais c'est quasiment impossible à évaluer sur une durée aussi importante et chez autant de malades.

- L'importance des variations d'apport peut expliquer une partie des différences observées entre malades améliorant peut-être la prédictibilité du programme de saignée et la précision des études de corrélation génotype-phénotype.
- Ces variations d'apport ne modifient que modérément les résultats en dehors de cas extrêmes de régimes très carencés, supplémentés en inhibiteurs d'absorption sans apports de correcteurs, ou exclusivement carnés, mais qui vont induire d'autres problèmes pathologiques que la perturbation du suivi des saignées.
- Elles ne modifient en rien les utilisations possibles du concept d'IRI dans l'établissement de la courbe de suivi du traitement d'entretien et son pilotage puisque les changements de régime alimentaire sont inclus dans le concept.

Nous avons montré que l'IRI mesuré chez un patient conditionnellement à ses caractéristiques cliniques et physiologiques représente un indicateur phénotypique efficace dans le cadre des études génotypiques et pour expliquer la pénétrance.

A côté de cet apport aux outils de la recherche sur l'hémochromatose, l'utilisation des concepts sous-jacents à la signification biologique et aux propriétés de l'IRI permet également de compléter la prise en charge pratique des

patients. Elle permet de fonder le pilotage du traitement sur des preuves scientifiques grâce au suivi attentif de la courbe de saignée (intensité du traitement et évolution du bilan sanguin). Ce suivi comporte

- la comparaison entre les valeurs attendue et observée de l'IRI,
- la vérification de la stabilité du bilan martial et hématologique à pression de saignée constante,
- l'observation d'une dérive du bilan au sens de la maîtrise statistique des processus,
- le calcul des quantités excessives de fer perdues ou acquises.

Cela permet d'éviter les dysfonctionnements signalés par Barton [13] lors de la prise en charge des patients: induction d'une carence en fer, retard à la détection de saignements occultes, non prise en compte de modifications alimentaires ou de mode de vie, de pathologies chroniques avec des délais en moyenne de 2 ans dans son expérience.

D'un point de vue pratique, cela nécessite une adaptation des logiciels de suivi des saignées afin de concevoir des tableaux de bord utiles pour le médecin responsable et l'équipe soignante.

D.3 SURVIE DES PATIENTS DE LOGIFER

La question de l'espérance de vie des malades atteints par la mutation C282Y reste fondamentale dans la justification du dépistage précoce ou familial ainsi que dans la détermination du niveau de traitement efficace. L'analyse des causes de mortalité et de l'âge à laquelle elle survient préférentiellement est déterminante dans la définition des programmes de prévention secondaire et de surveillance des patients atteints.

D.3.1 Résumé des publications sur la survie

Les résultats préliminaires ont été présentés fin 2012 au congrès de l'AFEF [218] et sont actuellement soumis pour publication.

D.3.1.1 Mortalité

La mortalité est de 49 cas pour 9448.2 personnes*années soit 0.519% par an et 4.5% sur l'étude.

La surmortalité est négligeable chez les 1086 malades prospectivement caractérisés depuis 1996 à la date de 2009, c'est à dire âgés en moyenne de 45 ans en début de suivi et 54 ans à la date de bilan. On note que d'après la littérature les décès précoces se produisent à un âge de 65 ans en moyenne et 5 ans après la prise en charge.

Les principales causes de mortalité sont les atteintes hépatiques, cancéreuses et non cancéreuses avec un ICM^{xxii} de 17.7 pour les premières et 2.37 pour les secondes en calculant la mortalité attendue à partir des taux nationaux par âge, sexe et département de naissance.

La seconde cause de mortalité observée est due aux cancers extrahépatiques avec 8 décès, un niveau significativement inférieur à celui attendu (ICM = 0.42).

La mortalité cardiaque est également relativement faible (ICM = 0.44)

La quasi-totalité de ces patients ont été saignés jusqu'à déplétion du stock de fer. Des conseils d'hygiène, entre autres avec une réduction de la prise d'alcool ont été mis en place. Ces patients font également l'objet de bilans de santé réguliers du fait des saignées et sont motivés à s'intéresser globalement à leur santé.

La mortalité hépatique représente 51% des décès (là où on n'en attend que 6.6%). Etant plus rapide que la durée du suivi (5 ans contre 8.5 ans), la baisse de mortalité observée pour les causes majeures de la population générale (cardio vasculaire) peut être attribuée en partie à un risque compétitif, les gens déjà morts "plus rapidement" de leur foie ne pouvant plus mourir d'autre chose. La mortalité cardiovasculaire et par les autres cancers se produit plutôt après 65 ans (92% et 78% en Bretagne, source CEpiDc 2013).

La prise en charge médicale et l'évolution de l'hygiène de vie des patients après le diagnostic peut également être un autre facteur contributif à la sous mortalité pour les causes cardiaques voire cancéreuses. Un effet direct de la déplétion martiale ne peut être exclu bien que cet effet ne soit pas systématique et semble concerner les jeunes patients [219-221].

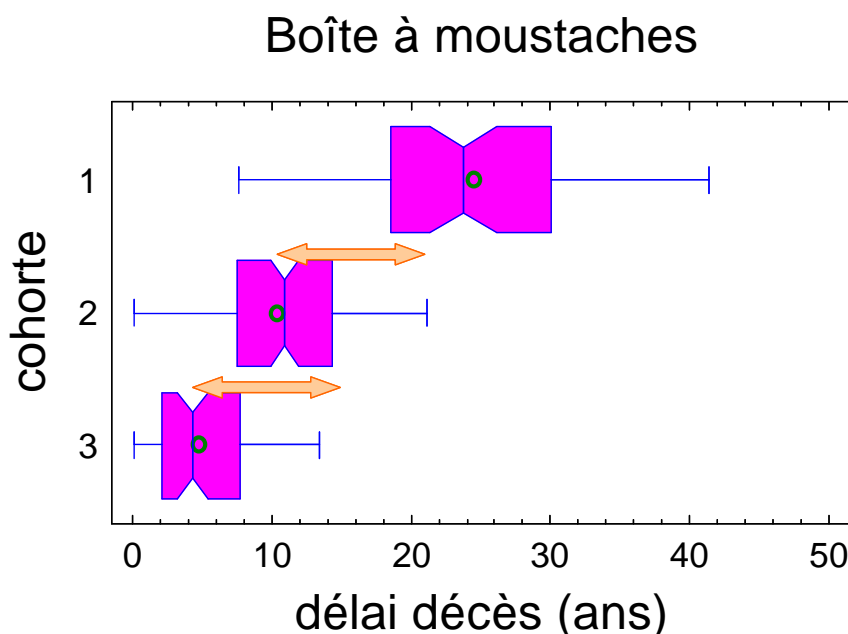
D.3.1.2 Modèle de Cox

L'atteinte hépatique, l'alcoolisme, l'existence d'un diabète et le niveau de ferritine sérique au diagnostic (analysé au travers de l'indice de Guyader) sont des prédicteurs efficaces de la mortalité instantanée au travers d'un modèle de Cox (variance expliquée de 46%). Ces facteurs sont toutefois très corrélés entre eux et il est difficile de les départager, d'autant plus que la mortalité observée se produit essentiellement peu de temps après le diagnostic (Figure 88). 25% de décès dans la première année est un délai assez court comparativement au délai mis à atteindre la désaturation (346 jours, IQ= 142 à 466 jours) et au contexte clinique au moment du diagnostic. Cela fait penser que les 5% de mortalité observée dans la cohorte génotypique sont en partie les décès liés à l'état du patient au

diagnostic autant qu'à l'hémochromatose en elle-même et qu'une fois le traitement terminé, il faut attendre pour voir une mortalité différentielle se manifester comme c'est expliqué dans la littérature (voir les chapitres C.2.1 et C.2.2).

Figure 88: Délai au décès selon la cohorte de recrutement.

Abscisse= durée avant décès en années Ordonnée= C1: <01/01/1990, C2: <01/01/1997, C3: <01/01/2012, pas de décès dans la cohorte 4 qui a succédé. La barre verticale de la boîte correspond à la médiane, les bords de la boîte à l'intervalle interquartile et les extensions à l'intervalle égale à 4 fois l'IQ. La durée moyenne est illustrée par le point vert. L'encoche correspond à l'intervalle de confiance à 95% de la médiane. Les délais entre les dates moyennes de diagnostic sont de 3865 et 3644 jours (double flèche orange). Nombre de décès dans chaque cohorte = 54, 101, 61.



D.3.2 Compléments de résultats

D.3.2.1 Cohorte phénotypique

568 patients ont été inclus dans LOGIFER de 1990 à 1995 compris soit 95 patients par an au lieu de 78 pendant la période suivante. Le dépistage familial était déjà opérationnel en plein effet à cette époque, mais plus d'hommes étaient inclus : 59% au lieu de 47% ($p < 10^{-3}$), interaction significative entre la période et le taux d'inclusion des hommes, sans qu'on ait une explication. L'âge à l'inclusion est quasi-identique dans les 2 groupes mais les taux de cirrhose et d'alcoolisme étaient nettement plus importants initialement (2.83 et 2.04 fois plus respectivement, $p < 10^{-3}$). Ceci, en sus de la diminution de la fréquence d'inclusion des hommes, se traduit par un niveau moyen de ferritine de 1588 contre 980 $\mu\text{g/L}$.

L'analyse de la mortalité de la cohorte phénotypique suivie plus longtemps et donc jusqu'à un âge plus avancé (61.7 an en moyenne) se traduit par un taux annuel moyen de décès de 1.17% soit le double. La mortalité est de 167 cas soit 77% de la mortalité des homozygotes C282Y de la cohorte LOGIFER. La surmortalité historiquement signalée se retrouve dans ce groupe (ICM: 1.32, IC: 1.08-1.59). Les ICM par cause sont comparables avec ceux de la cohorte génotypique sauf pour les cancers extrahépatiques où la sous-mortalité n'est plus visible. L'âge au décès était déjà autour de 65 ans. Cela laisse à penser qu'une part importante de l'effet protecteur vu sur la cohorte récente est liée au risque compétitif introduit par une mortalité précoce hépatique dont l'effet s'estompe avec le temps. L'excès est de 26 décès par rapport au taux de mortalité national. Cet excès est plus qu'expliqué par la surmortalité hépatique (33 décès en excès) et essentiellement par cancer hépatocellulaire (25 décès).

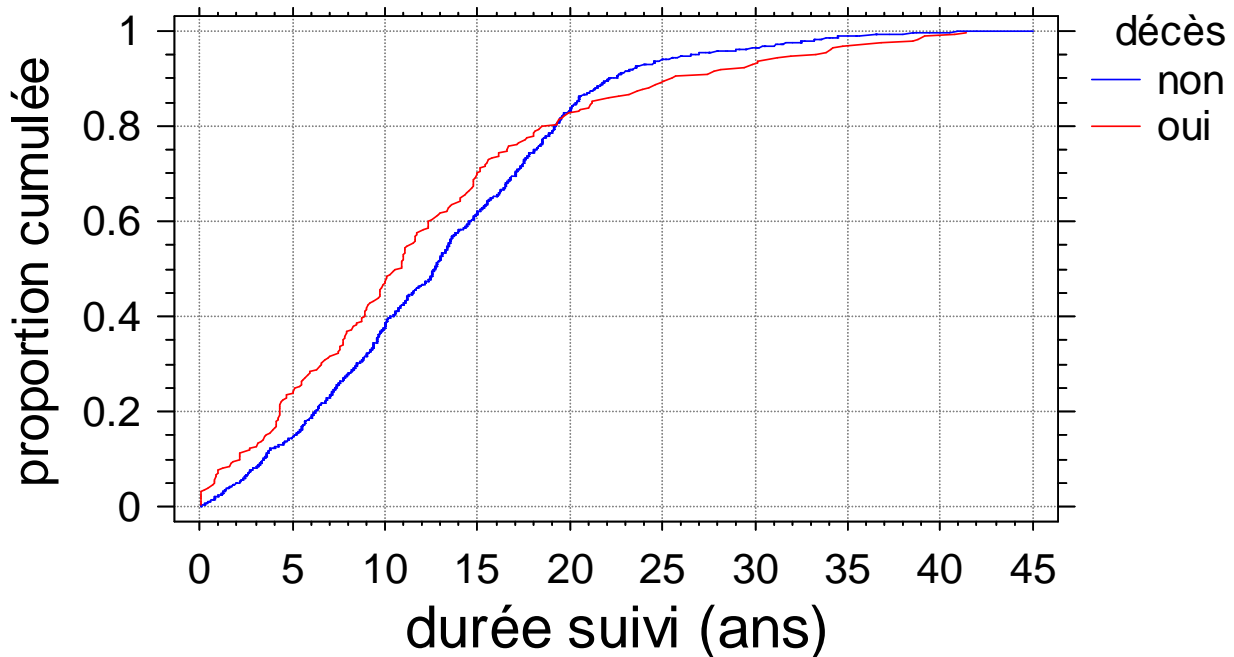
Sur les 216 décès des cohortes phénotypique et génotypique, la durée médiane avant le décès est de 10.7 ans (IQ= 5 à 17), ces patients ayant été diagnostiqués à un âge médian de 53.8 ans (IQ= 44 à 64), ce qui est nettement supérieur à l'âge moyen au diagnostic quelque soit la cohorte (9 ans, Figure 91). La différence de délai avant le décès selon la cohorte de recrutement est significative (test de Kruskal-Wallis, $p < 10^{-3}$). Le délai de décès est inférieur chez les patients inclus récemment (Figure 88). L'écart de délai est inférieur à l'écart entre les dates de

recrutement (flèche orange) lorsqu'on compare les cohortes 2 et 3 alors que c'est l'inverse en comparant les cohortes 1 et 2. Cela signe des mécanismes de décès différents au cours du temps. La durée médiane de suivi des patients non décédés (89%) est de 12.7 ans soit 2 ans de plus (test de Mann et Whitney, $p < 0.01$). Cette différence s'installe dans les 5 premières années de suivi.

Figure 89: Délai de décès et durée de suivi post diagnostic au sein de la cohorte LOGIFER.

218 homozygotes C282Y sont décédés et 1789 sont encore suivis au 13 décembre 2012 dans LOGIFER.

Les patients décèdent à un rythme plus rapide dans les 5 premières années puis les durées de survie évoluent de façon comparable et à partir de 15 ans de suivi, les patients non décédés sont perdus de vue plus vite que les patients ne décèdent, le croisement se faisant au bout de 20 ans. L'infléchissement de la courbe des personnes non décédés correspond au rythme lent d'inclusion avant 1990 (il y a 23 ans).



La durée de survie des personnes incluses avant les tests génétiques est inférieure à celle de ceux inclus depuis 1997, médiane à 84 ans contre 92 ans, $p < 10^{-4}$ (Figure 90, cohortes 1 et 2 versus 3 et 4). Cette différence est sous-estimée car les personnes à relativement courte espérance de vie incluses initialement n'ont pu être génotypées en 1997 et intégrées parmi les homozygotes identifiés. Cela explique que les personnes génotypées recrutées avant 1990 (catégorie 1) sont plus jeunes que les autres de 5 ans au moment du diagnostic ($p < 10^{-5}$, Figure 91).

Par contre, les âges au décès ne diffèrent pas entre les 3 cohortes de recrutement (68.5, 65.9 et 64.7 ans, test de Kruskal-Wallis, $p > 0.24$). Une différence pourrait être attribuée à une plus forte proportion de gens âgés susceptibles de décéder dans les cohortes anciennes. Les facteurs démographiques influant l'âge au décès sont analysés d'après un modèle linéaire généralisé (Tableau 10). Les facteurs importants sont le sexe, l'âge au diagnostic (plus sensible chez les hommes), la cohorte de recrutement et, au sein des cohortes, par une tendance linéaire positive de la durée de présence dans la période depuis 1990 mais cette tendance est négative avant 1990. L'âge au diagnostic est à interpréter avec attention car on ne peut mourir jeune quand on a été diagnostiqué à un âge avancé. Toutefois, il est peu probable que des hémochromatoseurs HFE meurent jeunes de leur hémochromatose comme nous l'avons vu dans le chapitre C.2.1 et donc biaisent cette estimation. Son intérêt réside surtout dans la différence entre les hommes et les femmes, celles-ci meurent après une durée de 18% supérieure pour un même âge au diagnostic. On ne dispose pas d'un modèle équivalent sur une population témoin comparable.

Tableau 10: Facteurs de recrutement influant sur l'âge au décès.

Modèle linéaire généralisé. $R^2 = 0.843$. L'effet des probants n'est pas significatif ($p > 0.2$)

La constante correspond à un individu de sexe masculin probant appartenant à la cohorte 3 (génomique)

Les dates sont calculées en jour et les âges en années. $X*Y$: interaction entre X et Y, $X(Y)$ facteur X niché au sein de Y. VIF= facteur d'inflation de la variance, ne peut être interprété que pour les termes sans interactions, une valeur >10 signe une corrélation du coefficient avec ceux d'autres facteurs.

Facteur	Coefficient	Ecart-type	Intervalle de confiance à 95%		V.I.F
			Borne inférieure / supérieure		
CONSTANTE	12.5409	1.82312	8.94665	16.1352	
COHORTE 1	38.4349	3.21384	32.0988	44.771	55.9
COHORTE 2	-27.0089	6.44845	-39.722	-14.2958	303.4
Apparenté	0.571303	0.452074	-0.319958	1.46256	1.05
sexe féminin	-4.20787	1.55521	-7.27395	-1.14178	19.4
date_diagnostic*C1	-0.0021614	0.000238618	-0.00263181	-0.00169094	74.2
date_diagnostic*C2	0.0017846	0.000395858	0.00100415	0.00256501	342.1
agediagnostic(femmes)	1.02361	0.0450781	0.934738	1.11248	14.6
agediagnostic(hommes)	0.869779	0.0345197	0.801724	0.937835	7.82

Figure 90: Taux de survie en fonction de l'âge et de la période de recrutement dans la cohorte.

Abscisse= âge en années. Ordonnée= probabilité de survie. C1: <01/01/1990, C2: <01/01/1997, C3: <01/01/2012, C4: <30/06/2012 (date du bilan avec l'INSEE). La courbe survie brute "kaplan" regroupe la survie de tous les individus. Les cohortes C3 et C4 ont été génotypées au cours de la procédure de diagnostic. Les cohortes C1 et C2 ont été génotypées à postériori et donc pour la plupart à condition d'avoir survécu jusqu'en 1996, ce qui est le cas pour environ 90% d'entre eux initialement inclus. La durée de vie s'accroît pour les cohortes incluses récemment. La différence est sensible entre la cohorte C2 et la cohorte C3. 50% des individus vivent au moins jusqu'à 80 ans. La mortalité n'est sensible qu'après 60 ans et s'accélère après 70 ans. La courbe bleue est à peine visible sur la limite supérieure du graphique car aucun de ses rares membres n'était décédé lors du bilan.

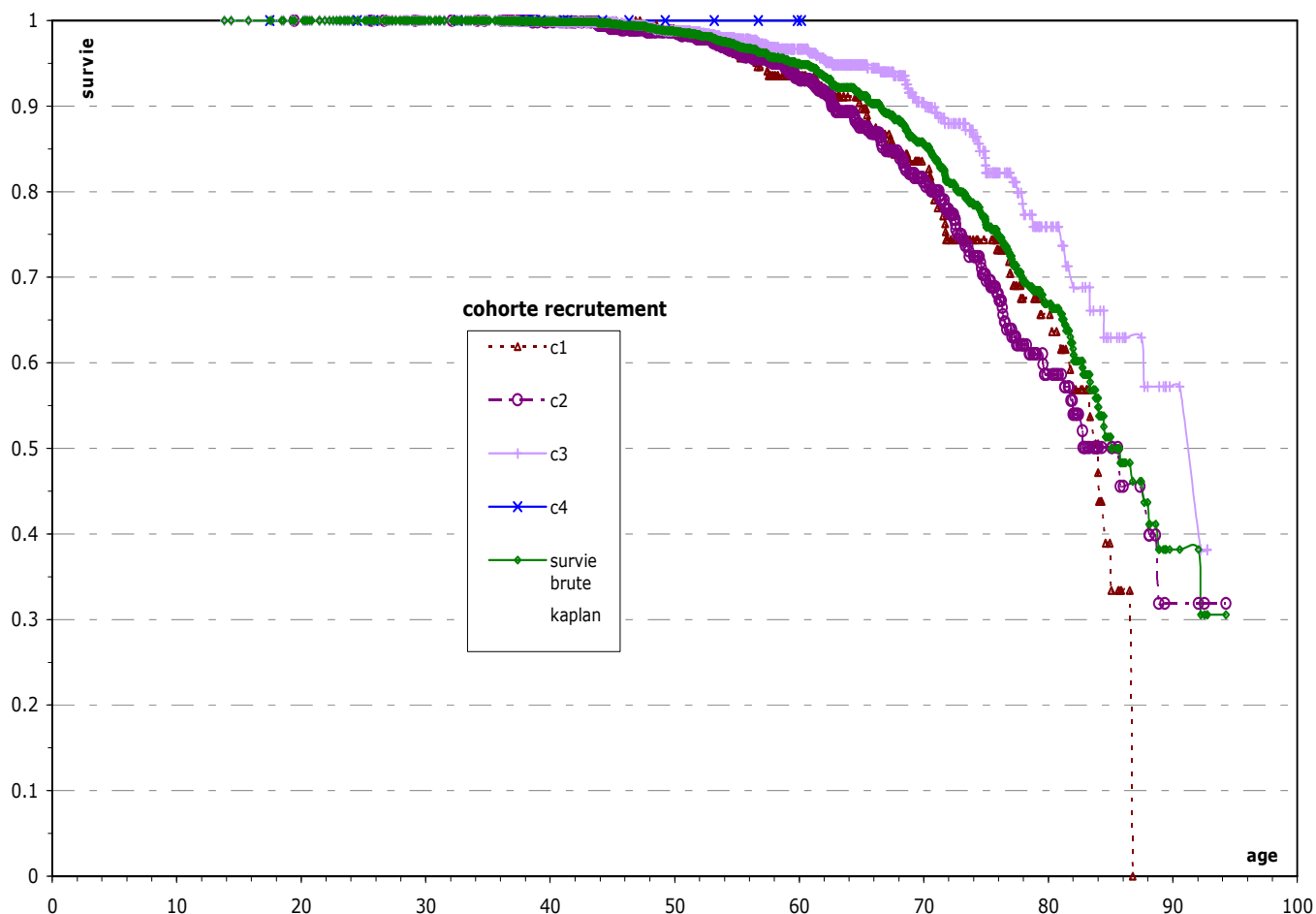
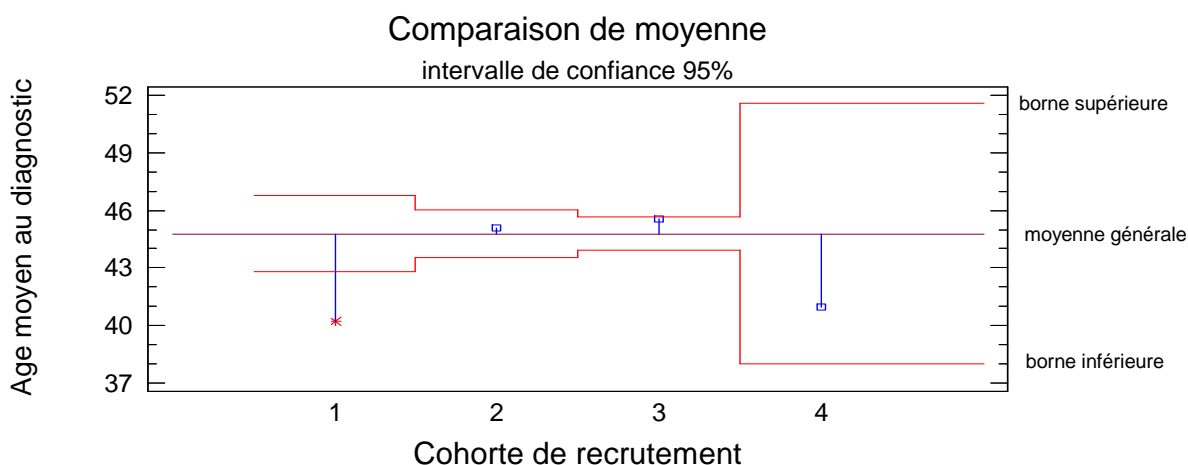


Figure 91: Variation de l'âge au diagnostic en fonction de l'époque du diagnostic.

Abscisse= cohorte de recrutement, C1: <01/01/1990, C2: <01/01/1997, C3: <01/01/2012, C4: <30/06/2012 (date du bilan avec l'INSEE). Ordonnée= âge au diagnostic en années. La barre horizontale à 44.79 ans est l'âge moyen pour tous les groupes. Le point représente l'âge moyen de la cohorte, le trait bleu l'écart à l'âge moyen général. Les traits rouges représentent l'intervalle de confiance à 95% de la moyenne générale pour chaque cohorte. La cohorte 1 est statistiquement plus jeune au diagnostic que les autres. La cohorte 3 est à la limite d'être plus âgée.



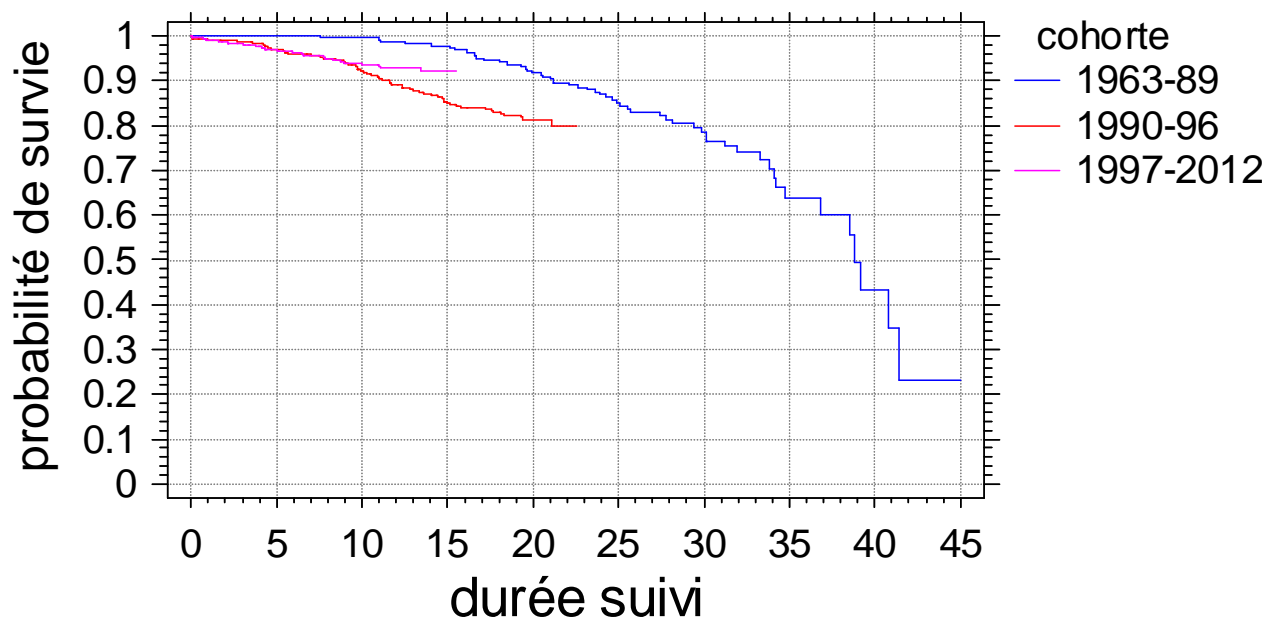
D.3.2.2 Survie comparée aux autres études

On ne retrouve pas l'augmentation de la mortalité au cours du temps notée par Yang. Il existe un décalage important entre les 2 périodes d'études (79-91 contre 96-09). La tendance est même plutôt inverse lorsque qu'on prend en compte la cohorte phénotypique. Une hypothèse possible est un meilleur diagnostic progressif amenant à des certificats de décès plus exhaustifs mettant en surface des cas d'hémochromatose chez des personnes qui auraient été déclarées antérieurement mortes de cirrhose ou de cancer hépatique et des différences culturelles potentielles sur le remplissage des certificats de décès aux Etats-Unis et en France..

La survie à 10 ans est de 94% pour la cohorte génotypique ce qui est proche de celle de la cohorte 1990-96 (92%) et représente un progrès par rapport aux résultats historiques (Figure 92, $p=10^{-4}$). Pour la cohorte antérieure le taux de survie à 30 ans est de 73% ce qui est proche des résultats d'Adams (71% à de 15 à 20 ans) pour une période en partie comparable.

Figure 92: Probabilité de survie après le diagnostic selon la cohorte de recrutement.

Abscisse en nombre d'années postérieures au diagnostic. Les cohortes récentes sont mécaniquement peu suivies et les mortalités précoces pèsent un poids important, ce qui explique l'apparente probabilité de survie inférieure (test du log-rank, $p<10^{-3}$).



90% de nos patients atteignent 65 ans ce qui est moins que les 70 ans qu'a vu Barton [209]. Toutefois, on retrouve ses résultats si on se limite à la cohorte génotypique. Cela correspond sans doute au mode de sélection de ses patients qui ont à la fois un typage HLA et un typage C282Y. Dans notre cohorte phénotypique, l'âge auquel une mortalité de 35% est atteinte est de 77 ans ce qui est très supérieur aux 58 ans des plus anciennes cohortes (avant 1969), illustrant le propos de Niederau sur l'effet du traitement du diabète et des saignées pour l'amélioration de la survie, en plus de l'allongement général de l'espérance de vie.

L'écart de durée de survie entre les cohortes génotypique et phénotypique est de 7 à 8 ans sur la plus grande partie de la durée de vie. Ceci est un peu inférieur à ce qui a été décrit auparavant. A âge égal, la différence de survie est de 10% au lieu des 12-15% notés historiquement. Toutefois, il faut noter que nos patients sont tous génotypés alors qu'une partie de ceux des anciennes cohortes phénotypiques comprennent des patients jamais génotypés. Ces patients sont vraisemblablement des patients avec une ferritine élevée et des facteurs secondaires ou des états cliniques d'appel potentiellement graves mais non systématiquement attribuables à l'hémochromatose HFE (diabète, cirrhose). Ils ont donc une espérance de vie raccourcie par rapport au patient moyen avec une pénétrance moyenne. Ces patients ont disparu lors du génotypage, augmentant artificiellement la différence de durée de vie.

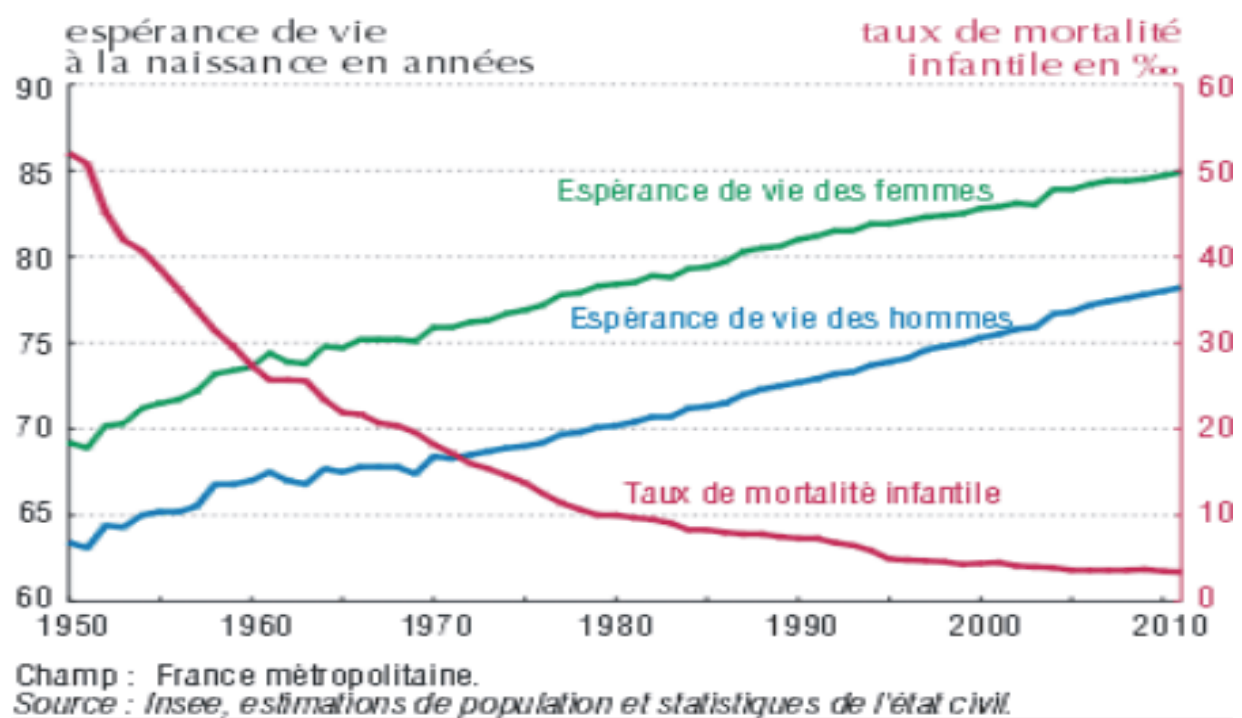
D.3.3 Discussion

L'amélioration de la survie globale de la cohorte française par rapport aux cohortes historiques rend plus difficile la mise en évidence d'un effet de l'hémochromatose, même si l'espérance de vie de la population générale a également augmenté dans le même temps (10 ans entre 1970 et 2010) et on aurait pu espérer un maintien de l'écart de survie. On notera que pour la cohorte la plus ancienne, l'âge moyen en fin de suivi est de plus de 67.7 ans pour une date médiane de diagnostic en juillet 1983. A cette date, l'espérance de vie équivalente à la proportion d'hommes et de femmes des 219 patients est de 73.3 ans environ. Le gain est donc de 5.8 ans au mieux. Si on prend la cohorte génotypée, la date médiane de diagnostic est janvier 2003, cela correspond à une espérance de vie de 79.8 ans dans la population générale. Le suivi de cette cohorte est trop court pour mesurer une espérance de vie mais si on admet une augmentation de 8 ans par rapport à la cohorte précédente, on s'attend à une espérance de vie supérieure à 75 ans et donc une réduction de la perte de durée de vie d'un an. Dans ces conditions, l'estimation de la durée de vie attendue dans la population témoin devra être très précise pour pouvoir mettre en évidence une différence.

Figure 93: Espérance de vie à la naissance de 1950 à 2010, France.

Source INSEE, le 3 septembre 2013, population générale. La progression est parallèle entre les femmes et les hommes sur la partie qui nous intéresse. Dans les calculs, on considèrera que les patients ayant survécu à la date de diagnostic ont une espérance de vie proche de ceux qui naissent à cette date. Ceci surestime l'espérance de vie moyenne indiquée dans le texte et donc l'écart par rapport aux homozygotes.

(http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=T12F036).



L'effet du traitement est la principale inconnue qui est en jeu dans le choix d'une stratégie de dépistage. Il est très difficile à évaluer dans notre cohorte car tous les patients documentés ont été traités à l'exception de certains déjà trop atteints pour pouvoir être saignés.

Bomford estime en 1976 chez 111 malades que le traitement allonge la survie de 3 ¾ ans par rapport aux 18 mois de survie moyenne observée chez les probants non traités [222]. Cette valeur est obtenue chez des patients dont le génotype ne pouvait être connu et parvenus à un stade avancé comparable aux premières études de Niederau. Le décès est majoritairement dû à un carcinome hépatique avec la cirrhose comme seconde cause. La prise en charge de ces cancers fait que les durées de survie seraient sans doute plus importantes aujourd'hui. La médiane de survie de ces patients est réduite d'une dizaine d'années dans les études historiques par rapport aux hémochromatosiques peu affectés et cette surmortalité est précoce (voir chapitre C.2.1.2).

Dans le cas des cholangiocarcinomes, la survie après résection partielle hépatique est celle attendue (30% à 5 ans, soit à un âge moyen proche de 70 ans, [102]). L'absence de différence avec les malades opérés pour d'autres causes de carcinome pourrait être liée au traitement déplétif préalable et post-chirurgical bien que Kowdley ne le retrouve pas lors de greffe du foie [62]. Leur survie est de moins de 3 ans pour 50% d'entre eux ce qui est inférieur de 8 ans aux autres greffés (Figure 44). Ces éléments ressemblent beaucoup à ce qui est observé dans notre cohorte particulièrement chez les patients diagnostiqués récemment.

Sur la période 1964-1999, Elmberg trouve un âge moyen au décès de 65.3 ans pour 155 parmi 1847 patients suédois à 89% homozygotes C282Y dont la plupart ont été diagnostiqués dans les 10 années précédentes [99]. Ses patients sont donc beaucoup plus âgés que les nôtres. Ceci représente une durée moyenne de survie post-diagnostic de 9 à 17 ans selon la gravité sachant que les moins atteints qui sont diagnostiqués récemment ont des chances d'avoir une durée de vie allongée ne serait-ce qu'en raison de la tendance générale à l'allongement de la durée de vie. Elle indique que la mortalité toutes causes s'est améliorée entre 1960 et 1970 mais stagne entre 1970 et 1999 à la différence de la mortalité par cancer du foie où la situation s'aggrave (voir l'évolution comparée pour les hémochromatosiques et leurs apparentés dans sa table 2). Pour nos 155 décès de patients recrutés à la même période (cohorte C1 et C2), l'âge moyen au décès est de 66.8 ans. La différence par rapport aux Suédois n'est pas significative ($p > 0.10$). Le sexe ratio des décédés est comparable ($H/F = 2.92$, $p > 0.2$).

Barton analyse la mortalité de 128 probants de l'Ontario et 294 probants de l'Alabama, homozygotes C282Y, recrutés sur une période inconnue mais en partie antérieure à 1996, afin d'étudier l'influence de la ferritinémie [52]. La survie moyenne des probants d'Alabama est de 13.2 ans ($ET = 7.3$) après un diagnostic à 48.8 ans. Aucune courbe n'est présentée et on peut supposer qu'il s'agit en fait d'une durée de suivi moyenne ou d'une survie médiane puisque 66 seulement sont décédés lors du bilan (22.45%). Cette mortalité est nettement supérieure à celle que nous observons dans toutes les cohortes pour un âge de 61 ans. Le fait que ses patients présentent une cirrhose pour 15% alors que seulement 8% de nos patients en sont atteints peut l'expliquer : 38% des décès sont dus à la cirrhose dans son panel (51% chez nous), ce qui peut expliquer au moins 20% de la différence de mortalité. De la même manière, ses patients sont atteints de diabète dans 19% des cas pour seulement 5% dans LOGIFER. On ne sait pas combien combinent les 2 atteintes ni le pourcentage de décès attribuables au diabète dans l'Alabama. Le diabète est responsable d'un seul décès parmi les 49 de notre cohorte génotypée mais ce n'est pas forcément le cas aux Etats-Unis vu la gravité de l'atteinte des patients du panel : 61% des patients y meurent de causes non hépatiques ou cardiaques alors que c'est le cas de 38% pour nos patients. Du côté de l'Ontario, la mortalité est de 11.7% après un suivi de 12.5 ans ($ET = 8.3$) suite à un diagnostic posé à 48.3 ans. 27% des patients sont cirrhotiques et 67% des décès sont d'origine hépatique. Ces chiffres sont plus proches des nôtres à l'exception de la fréquence de la cirrhose qui explique peut être le nombre élevé de morts hépatiques (toutefois la différence n'est pas significative, $p > 0.2$).

Nos patients représentent la plus jeune des cohortes dans lesquelles la durée de survie est étudiée. Nos données ne permettent pas de juger de l'importance des traitements adjuvants dans la prévention de la mortalité, mais le fait que les cardiomyopathies et le diabète ne soient plus des facteurs majeurs de mortalité dans les études récentes dont la nôtre, soutient l'idée qu'il faudrait tenir compte de ces traitements dans l'analyse de la mortalité liée à l'hémochromatose HFE. Il faudrait donc pouvoir comparer nos malades à des malades atteints des mêmes formes cliniques mais sans hémochromatose génétique et pris en charge par des protocoles comparables.

D.3.4 Conclusion sur la survie

La survie dépend essentiellement du degré d'atteinte organique plus que des paramètres biochimiques. Cela souligne donc l'importance de la maîtrise de l'évolution clinique, par la prévention des facteurs secondaires du type surpoids, alcoolisme ou diabète, et par un traitement initial qui limite les effets toxiques de la surcharge en fer.

Ceux-ci étant encore mal compris et peu prévisibles, ils doivent constituer un axe majeur de la recherche sur le traitement de l'hémochromatose si on admet que l'efficacité du traitement dans la stabilisation du malade.

La perte d'espérance de vie chez des patients traités est sans doute actuellement inférieure à 5 ans. Un des facteurs qui pourrait expliquer la moindre perte d'espérance de vie dans notre cohorte est peut-être le relativement jeune âge à la prise en charge. En effet, bien que la surcharge en fer ne soit pas très inférieure à celle des cohortes contemporaines de la littérature, la prise en charge 10 ans plus tôt permet de réduire la durée d'exposition des organes au fer, de sensibiliser les malades plus tôt à leur hygiène de vie et de prendre en charge les pathologies intercurrentes par une surveillance médicale plus attentive. Ceci est en faveur d'une prise en charge précoce des patients avant qu'ils surchargent, suivie d'un traitement déplétif entretenu.

Outre l'allongement de la durée de vie, la prévention de l'évolution clinique permet également d'améliorer la qualité de vie des patients.

En conclusion, il faut admettre que la létalité de la maladie hors traitement est désormais inaccessible à la mesure, ce qui est perturbant pour toute étude coût-bénéfice de la prise en charge.

D.4 PREDICTION DE LA FIBROSE

Guyader a proposé une équation spécifique afin de prédire la cirrhose hépatique chez l'homozygote C282Y [155]. Cette équation a été optimisée afin d'obtenir une bonne spécificité dans la prédiction d'un stade F3 ou F4 en particulier vis-à-vis des stades inférieurs à F2.

Elle utilise le logarithme de la concentration sérique en ferritine, la présence d'une hépatomégalie et le taux d'ASAT, ce dernier étant exprimé en nombre de valeur seuil de la méthode (si le seuil du laboratoire est à 40 UI/L, une mesure à 100 UI/L est exprimée comme égale à 2.5).

Il est intéressant de voir avec quelles performances les mêmes éléments et la même procédure peuvent permettre de prédire chacun des stades de fibrose et si, par une analyse discriminante, on peut offrir une analyse de la vraisemblance de l'atteinte hépatique. Les 197 patients ayant participé à l'établissement de l'équation en 1998 sont inclus dans notre échantillon de 581 patients ayant eu une biopsie.

Nous ne disposons pas des éléments nécessaires pour calculer les prédicteurs de type FIBROTEST ou FIBROMETRE ni de mesures au FIBROSCAN pour suffisamment de patients pour les intégrer dans les équations de prédiction²³.

D.4.1 Performances de l'équation originale de Guyader

L'équation utilisée est celle d'origine :

$$\text{Indice} = 1 - 1 / (1 + \text{EXP}(3.2934 * \text{ASAT} + 0.0013 * \text{FERRITINE} + 2.5317 * \text{HEPATOMEGALIE} - 6.762))$$

Cet indice indique la probabilité d'une atteinte histologique par le biais d'une transformation "probit".

L'objectif est de calculer les performances en sensibilité et spécificité de l'indice pour les 4 situations suivantes :

- A. Fibrose >F0 (présence d'une altération histologique)
- B. Fibrose >F1 (présence au moins d'une fibrose)
- C. Fibrose >F2 (correspond à l'article original mais sur un nombre plus élevé de patients)
- D. Fibrose >F3 (présence d'une cirrhose dans la biopsie)

Les nombres de cas par classe METAVIR sont :

Stade	F0	F1	F2	F3	F4
Effectif	213	108	89	60	109

Soit 579 au total.

D.4.1.1 Données manquantes

Parmi les 579 patients, 78 n'ont pas eu d'évaluation simultanément clinique et par échographie de l'hépatomégalie. Ils ont donc été introduits 2 fois dans le tableau d'analyse avec les 2 valeurs possibles pour l'indice.

En l'absence d'information, une pondération de vraisemblance égale à 50% est donnée à chacune des 2 occurrences. Cette pondération pourrait être changée en établissant une loi à priori de la probabilité d'une hépatomégalie en

²³ La synthèse de l'HAS publiée en décembre 2006 "critères diagnostiques et bilan initial d'une cirrhose non compliquée" a servi de base au choix des critères prédictifs à utiliser en comparaison à l'indice de Guyader.

fonction d'autres éléments du dossier. Une probabilité uniforme est conseillée dans les évaluations bayésiennes en l'absence d'information sans que cela modifie essentiellement le résultat final [223].
Lorsque les 2 valeurs encadraient le seuil de 0.50; la probabilité à priori a été donnée à 75% pour la valeur haute et 25% pour la valeur basse lorsque l'histologie indiquait un stade F2 ou plus et inversement.
La pondération est de 1 lorsque l'observation est connue.

D.4.1.2 Courbes ROC

Les 4 courbes ROC sont représentées sur la Figure 94, pour chacune des situations (A à D). L'AUC^{xxiii} correspond à la surface entre les 2 courbes et l'indice de Youden (sensibilité + spécificité - 1) attaché à chaque seuil de décision est lisible comme la hauteur verticale entre les 2 courbes.

L'indice de Youden mesure l'exactitude globale de la règle de décision avec des coûts d'erreur égaux.

Il est plus facile d'obtenir une bonne sensibilité pour le stade F4 (courbe D) mais la spécificité est nettement moins bonne que si on veut prédire les stades F0-F1 (courbe B). Le détail des performances est indiqué dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

D.4.1.3 Sensibilité et spécificité

La valeur de l'indice de Guyader va de 0.0023 à 1. Le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** indique les performances dans la situation de référence (haut) et afin d'optimiser l'indice de Youden (bas).

Les valeurs initiales pour le seuil de 0.50 étaient : spécificité 97% et sensibilité 89%. Pour retrouver la spécificité prescrite, il semble qu'il faudrait choisir un seuil à 0.995 et la sensibilité serait de 32% (Youden = 0.294). Pour retrouver la sensibilité de 89%, il faut fixer le seuil à 0.598 avec une spécificité de 85.6% (Youden = 0.745), on est proche du pouvoir séparateur maximum. Cette table est établie à partir de l'équation de prédiction des stades de fibrose avancée appliquée à chaque décision possible d'atteinte histologique.

Tableau 11: Performances de l'équation de Guyader selon les stades qu'on veut prédire.

Le tableau complète les courbes de la Figure 94. L'aire maximale est observée pour la courbe C qui est celle originalement visée. Les qualités de prédiction des situations B et D sont très proches entre elles. Le seuil associé à l'indice de Youden maximal comme la sensibilité augmentent avec le stade lésionnel minimum à prédire. Le tableau du bas permet de trouver le seuil qui maximise les performances. Il est inférieur à 0.5 pour les faibles niveaux de lésions mais supérieur pour les forts niveaux.

seuil 0.5						
Courbe	prédiction	spécificité	sensibilité	Youden	Aire	seuil
A	F1-2-3-4	0.9533	0.5879	0.541	0.744	0.500
B	F2-3-4	0.9226	0.7805	0.703	0.808	0.500
C	F3-4	0.8114	0.9153	0.727	0.822	0.500
D	F4	0.7206	0.9587	0.679	0.805	0.500
Youden maximal						
Courbe	prédiction	spécificité	sensibilité	Youden	Aire	seuil
A	F1-2-3-4	0.9252	0.6522	0.577	0.744	0.316
B	F2-3-4	0.9009	0.8163	0.717	0.808	0.379
C	F3-4	0.8545	0.8974	0.752	0.822	0.579
D	F4	0.7900	0.9055	0.695	0.805	0.660

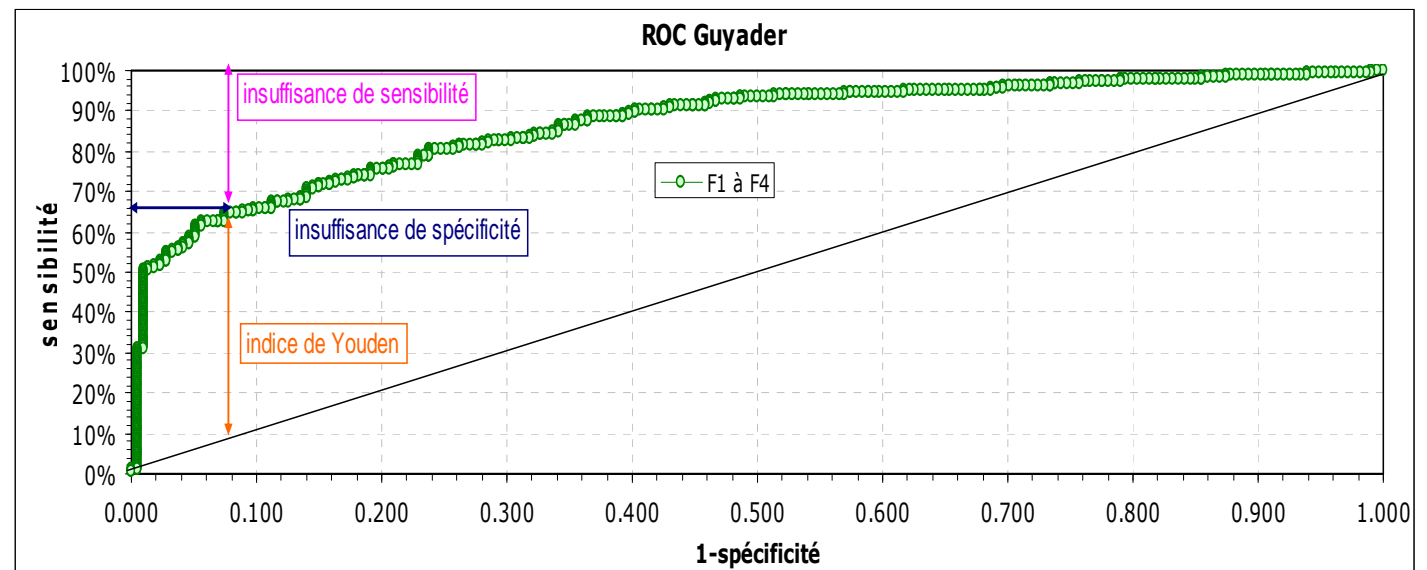
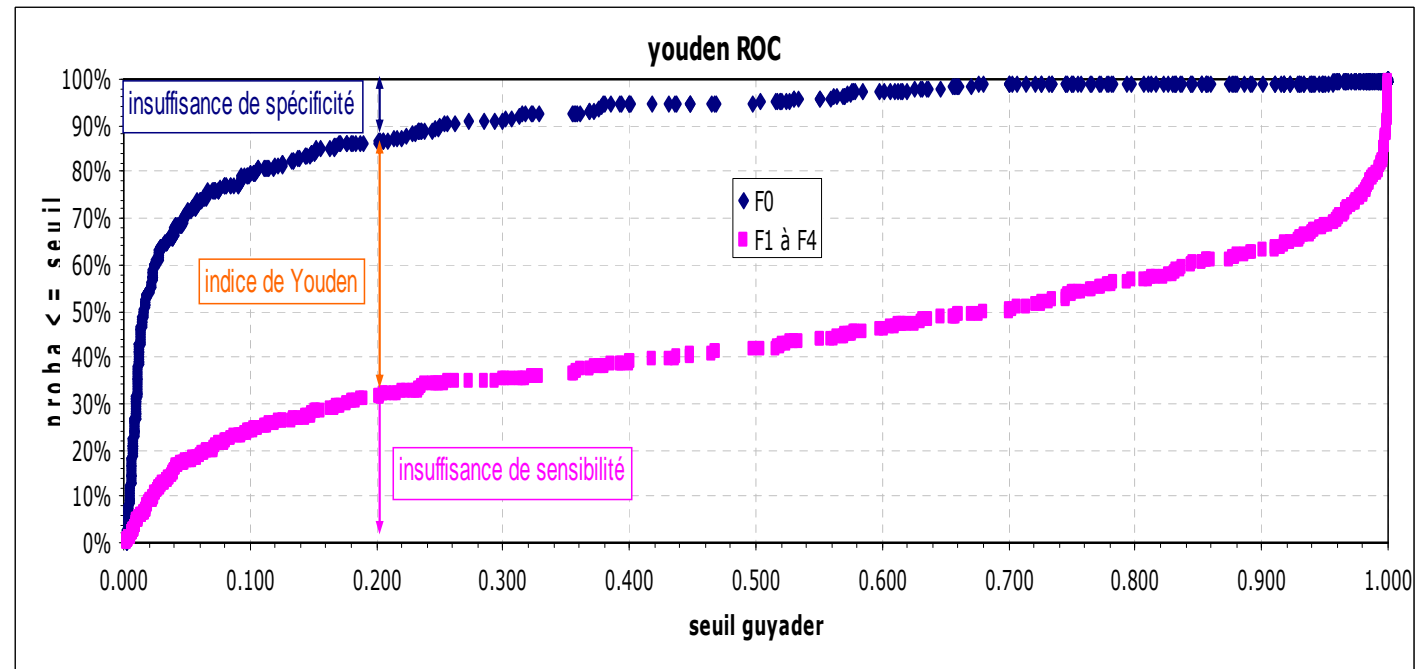
Figure 94: Courbes ROC pour l'identification des lésions hépatiques, stade F1 à F4.

La fonction de risque utilise la même structure que dans l'article original de Guyader appliquée à l'échantillon élargi.

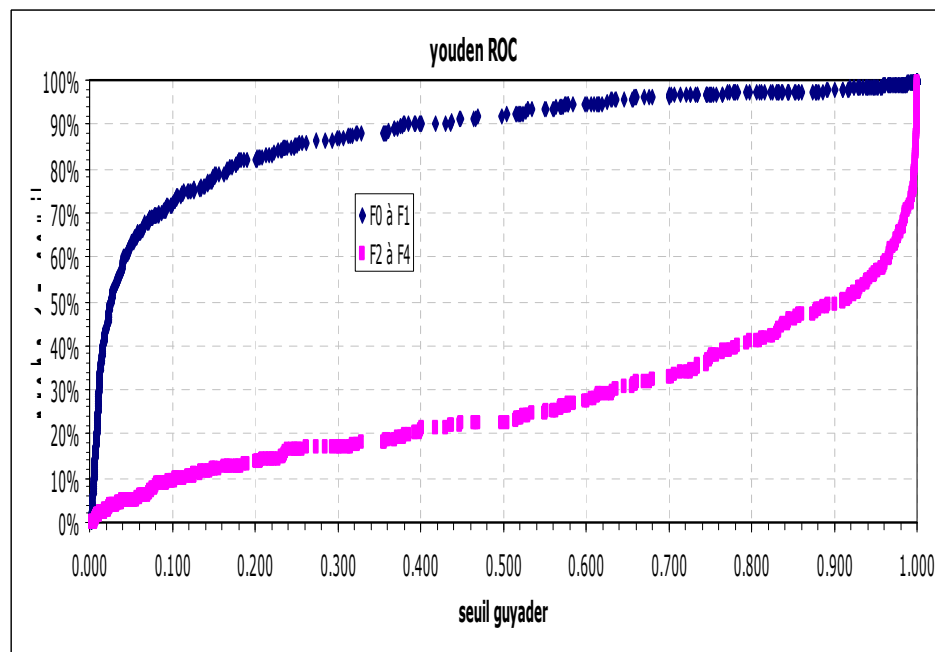
A: différenciation entre absence (F0) et présence de lésions (F1-F4).

Haut : présentation de la courbe Roc sous forme de fonction de répartition permettant de lire directement la sensibilité, la spécificité et l'indice de Youden à partir du seuil de décision. Le seuil est calculé sur l'indice qui est une probabilité par construction de la régression logistique. L'équation associée permet de classer les sujets sans atteinte histologique du foie. Un seuil à 0.2 indique 87% de bons classements pour ces sujets (courbe bleue). Par contre pour ce seuil, 32% des patients porteurs d'une lésion ne seront pas détectés (courbe rose). L'indice de Youden indique la valeur de qualité du diagnostic en considérant que les erreurs ont la même gravité et que les deux états sont également probables face à un patient donné.

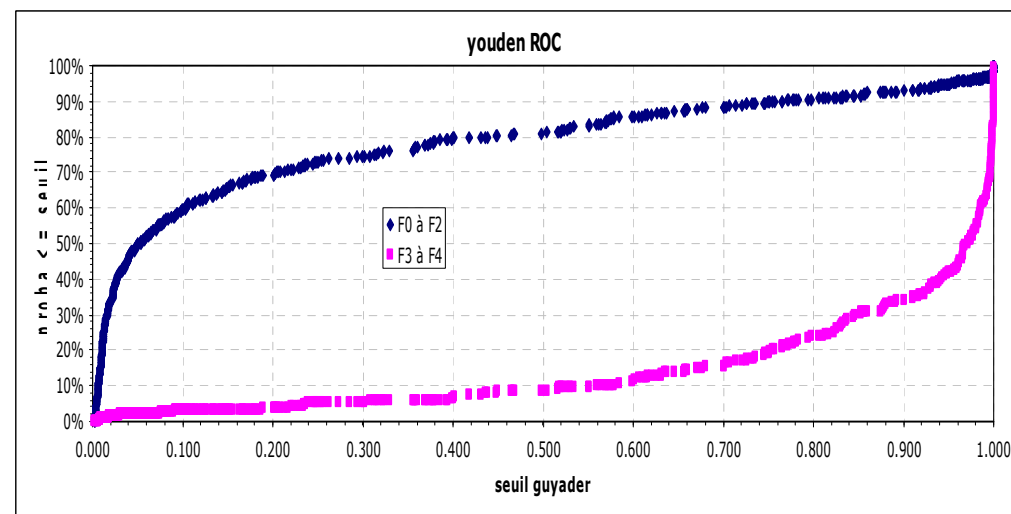
Bas : représentation classique de la courbe ROC indiquant la liaison entre les taux de vrais et faux positifs. Les valeurs de seuil correspondant à un couple sensibilité-spécificité donné (courbe verte) ne sont pas lisibles sur ce genre de représentation.



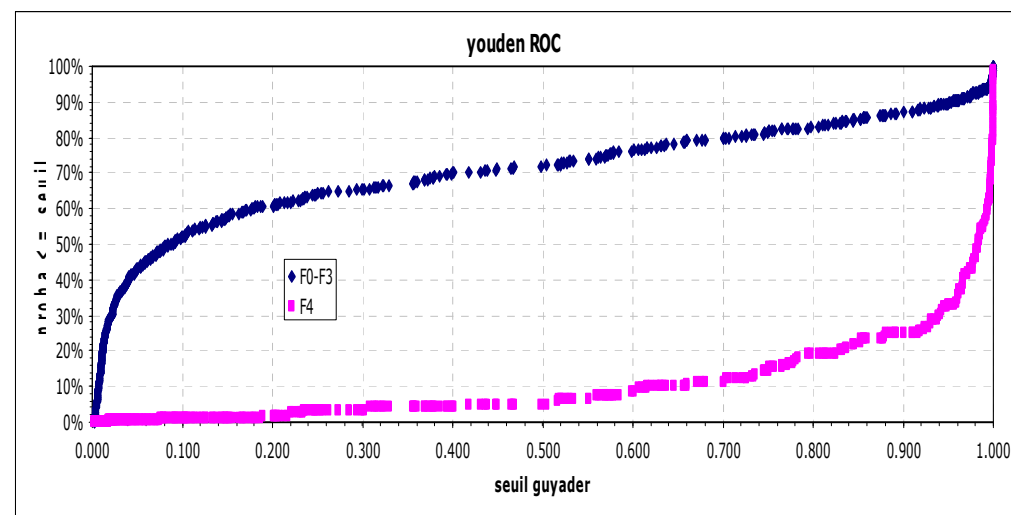
B: Prédiction des stades au moins fibrosés, F2-F4 (courbe rose) contre F0-F1 (courbe bleue). Le détail des sensibilités et spécificités associées se lit dans le tableau () La sensibilité est modérée même pour des seuils bas, 20% d'erreurs (axe des ordonnées) pour un seuil à 0.4.



C: Prédiction des stades de fibrose avancées, F3-F4 (courbe rose) contre F0-F2 (courbe bleue). Cette prédiction correspond à l'article original de Guyader.



D: Prédiction de la cirrhose F4 (courbe rose) contre les stades F0-F3 (courbe



bleue). La sensibilité s'améliore peu alors que la spécificité se dégrade rapidement à la baisse du seuil.

Devant cette dégradation des performances, j'ai cherché à recalculer des nouvelles valeurs des coefficients et du seuil, en particulier pour les fibroses F2 ou plus, qui signent une souffrance hépatique.

D.4.2 Etablissement de nouvelles équations de type Guyader

Pour ces nouvelles équations, les mêmes facteurs sont pris en comptes, seuls les coefficients sont ajustés.

D.4.2.1 Prédiction de l'état F3-F4.

Partant du principe que l'hépatomégalie signifiait un état biologique différent, j'ai admis que plutôt que d'ajouter un coefficient de probabilité de la fibrose lié à cet état aux coefficients de la ferritine et de l'ASAT, il était préférable d'établir séparément 2 régressions pour les 2 états possibles. L'effet de l'hépatomégalie se retrouve dans la différence entre les 2 constantes de régression mais cela permet d'établir des coefficients de liens avec la ferritine et les ASAT différents selon le degré d'hypertrophie hépatique (analyse de covariance). L'amélioration dans la prédiction est significative ($p < 0.018$).

hépatomégalie (195 cas):

$$\text{Indice} = 1 - 1 / (1 + \text{EXP}(-3.61505 + 0.3056379 * \text{ASAT} + 0.00159345 * \text{FERRITINE}))$$

foie normal (316 cas):

$$\text{Indice} = 1 - 1 / (1 + \text{EXP}(-5.88596 + 1.15226 * \text{ASAT} + 0.00120537 * \text{FERRITINE}))$$

On remarque que la ferritine à 1.3 fois moins de poids en l'absence d'une hépatomégalie mais que l'ASAT a un poids multiplié par 3.8.

Il faut noter que si globalement l'ASAT est un meilleur prédicteur, l'ALAT est un meilleur prédicteur que l'ASAT en cas d'hypertrophie hépatique (R^2 global passe de 43.7% à 56.8%). La première équation devient :

Hépatomégalie:

$$\text{Indice} = 1 - 1 / (1 + \text{EXP}(-4.4578 + 0.731746 * \text{ALAT} + 0.00261221 * \text{FERRITINE}))$$

Tableau 12: Performances de l'équation de Guyader optimisée G2 selon le stade qu'on veut prédire.

Légende : voir Tableau 11.

A: Les performances globales sont moins bonnes que dans le Tableau 11, cela est dû au fait que l'optimisation porte surtout sur la spécificité. Les seuils de décision sont plus faibles.

seuil 0.5						
courbe	prédiction	spécificité	sensibilité	Youden	Aire	seuil
A	F1-2-3-4	0.9953	0.4248	0.420	0.695	0.500
B	F2-3-4	0.9907	0.5975	0.588	0.762	0.500
C	F3-4	0.9138	0.7533	0.667	0.789	0.500
D	F4	0.8417	0.8147	0.656	0.786	0.500
Youden maximal						
courbe	prédiction	spécificité	sensibilité	Youden	Aire	seuil
A	F1-2-3-4	0.8216	0.7847	0.606	0.695	0.030
B	F2-3-4*	0.9224	0.7992	0.723	0.762	0.154
C	F3-4*	0.8866	0.8287	0.715	0.789	0.400
D	F4*	0.8629	0.8101	0.673	0.786	0.553

*: il existe 2 seuils avec un indice de Youden équivalent pour ces prédictions. Le seuil présenté dans la table est celui qui maximise la spécificité (seuil élevé). Le seuil le plus bas est indiqué dans le tableau B ci-dessous. La valeur de l'indice est assez stable entre les 2 seuils, indiquant la possibilité de choisir un autre seuil intermédiaire.

B: option alternative privilégiant la sensibilité

prédiction	seuil bas	spécificité	sensibilité
F2-3-4*	0.0606	0.8354	0.8874
F3-4*	0.1543	0.7937	0.9210
F4*	0.4144	0.8147	0.8583

L'utilisation du logarithme de la concentration en ferritine (base 10 dans l'équation) améliore plus faiblement la variance expliquée. Cette utilisation est à favoriser chaque fois qu'un paramètre est régulé de façon multiplicative (loi d'action de masse par exemple) ou est d'autant plus dispersé dans la population que sa valeur est grande (coefficient de variation constant). Cette équation sera appelée G2 par la suite. Les performances sont détaillées dans le Tableau 12 et la Figure 95. L'amélioration est marginale et dépend des objectifs attribués au choix du seuil.

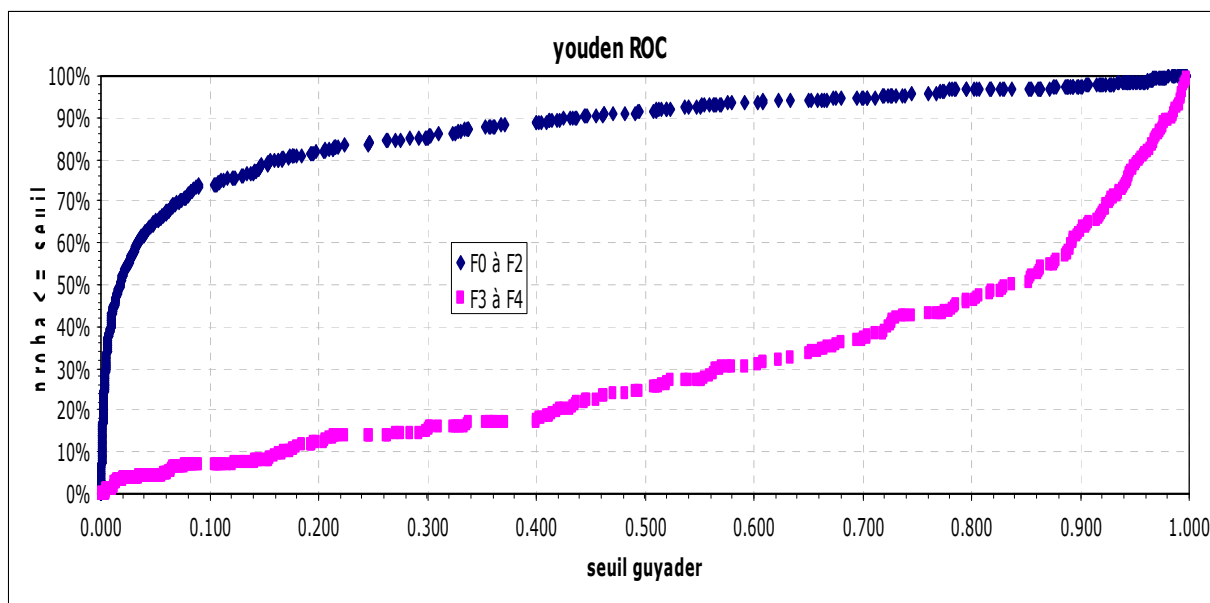
hépatomégalie ($R^2=0.490395$):

$$\text{Indice} = 1 - 1 / (1 + \exp(-27.659 + 0.561218 * \text{ALAT} + 8.19551 * \log(\text{FERRITINE})))$$

foie normal ($R^2=0.428577$):

$$\text{Indice} = 1 - 1 / (1 + \exp(-23.0024 + 0.989412 * \text{ASAT} + 6.09414 * \log(\text{FERRITINE})))$$

Figure 95: Courbe ROC pour l'équation G2 en vue de la prédiction des stades F3-F4 de fibrose hépatique. Courbe de type C associée au Tableau 12. Légendes comme pour la Figure 94.



D.4.2.2 Prédiction de l'état F2-F4.

Lors de l'étude de l'IRI et de l'analyse des perturbations du métabolisme, les troubles et les traces apparaissent dès le stade F2 sans attendre la cirrhose. Il était donc intéressant d'utiliser le même modèle pour prédire une atteinte au-delà du stade F1. L'équation obtenue est appelée G3, ($R^2= 57.5\%$) :

hépatomégalie ($R^2=0.560056$):

$$\text{Indice} = 1 - 1 / (1 + \exp(-27.9972 + 0.708096 * \text{ALAT} + 8.75038 * \log(\text{FERRITINE})))$$

foie normal ($R^2=0.290314$):

$$\text{Indice} = 1 - 1 / (1 + \exp(-13.8705 + 1.34947 * \text{ASAT} + 3.62561 * \log(\text{FERRITINE})))$$

On remarque que l'importance des enzymes hépatiques augmente. Le coefficient de détermination R^2 est nettement plus faible en absence d'hépatomégalie que lors de la prédiction des fibroses avancées, les variables prises en compte sont donc insuffisantes pour inférer l'existence d'une fibrose dans cette situation.

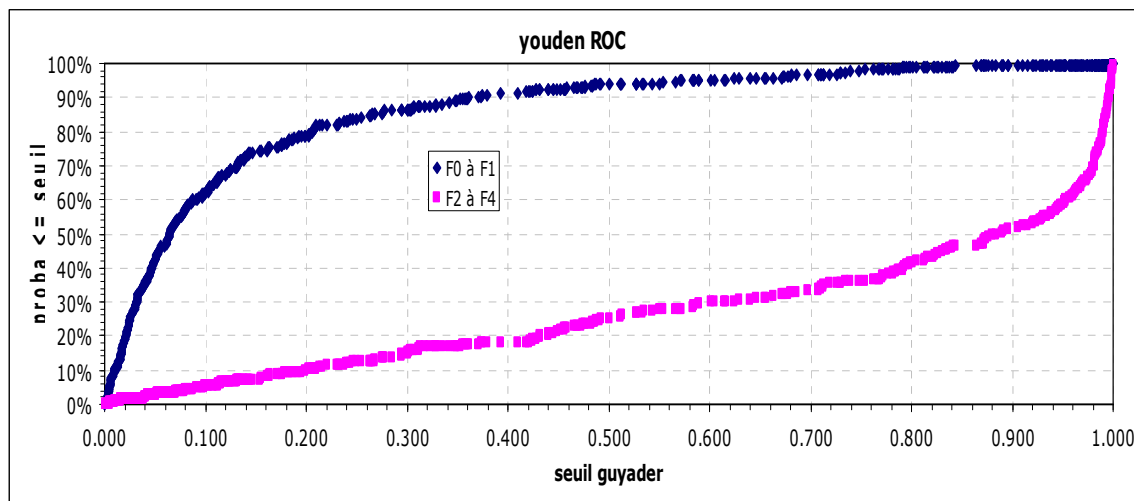
Les sensibilités et spécificités associées à l'équation de prédiction des fibroses sont indiquées dans le Tableau 13. L'aire sous la courbe et les performances sont comparables pour la classification des fibroses ou seulement des fibroses avancées. La valeur de l'indice de Youden varie peu sur une large plage de seuil de 0.25 et 0.85, ce qui permet au thérapeute de fixer le seuil qui l'arrange en fonction de la situation et qu'il doive privilégier la sensibilité ou la spécificité [224] (voir la Figure 96). La différence entre les aires sous la courbe n'est pas significative ($p=0.37$ [225, 226]).

A ce stade, on sait donc qu'on peut prédire avec autant de fiabilité les stades F4, F4 ou F3 ou supérieurs à F1 pour le même apport d'information et la même complexité qu'avec l'équation d'origine.

Tableau 13: Performances de l'équation de Guyader optimisée G3 selon les stades qu'on veut prédire.
Légende : voir Tableau 11.

seuil 0.5						
Courbe	prédiction	spécificité	sensibilité	Youden	Aire	seuil
A	F1-2-3-4	0.9579	0.5499	0.508	0.731	0.500
B	F2-3-4	0.9381	0.7405	0.679	0.797	0.500
C	F3-4	0.8307	0.8768	0.707	0.811	0.500
D	F4	0.7442	0.9027	0.647	0.792	0.500
Youden maximal						
Courbe	prédiction	spécificité	sensibilité	Youden	Aire	seuil
A*	F1-2-3-4	0.8271	0.7685	0.596	0.731	0.138
B	F2-3-4	0.9102	0.7975	0.708	0.797	0.372
C	F3-4	0.7946	0.9282	0.723	0.811	0.372
D	F4	0.8519	0.8300	0.682	0.792	0.830

Figure 96: Courbe ROC pour l'équation G3 en vue de la prédiction des stades F2-F4 de fibrose hépatique.
Courbe de type B associée au Tableau 13. Légendes comme pour la Figure 94.
Seuil sensibilité 89% : 0.621 spécificité: 77.1%, Youden: 70.2
Seuil spécificité 97% : 0.983 sensibilité: 50.4%, Youden: 47.5



Beaton soulignait en 2008 que la prise en compte des seules ASAT ou ALAT n'est pas efficace pour la prédiction de la cirrhose (indice de Youden = 0.57 à 55 UI/L et 0.39 à 43 UI/L respectivement), ce que les calculs sur l'indice de Guyader avaient montré auparavant. Elle ne calcule pas l'indice de Guyader mais celui-ci peut être retrouvé à partir de l'article [95] (Tableau 14). 5 des 9 patients avec une fibrose >F2 ont une ferritine <1000 µg/L en plus des transaminases normales ou subnormales. Les valeurs prédites sont au mieux F2 à F4 (indice <0.71) pour les cirrhoses et F2 à F3 (indice de 0.24 à 0.64) pour les stades observés à F3. Ces observations sont cohérentes avec les nôtres sur l'existence potentielle de forte discordance entre la fibrose observée et prédite, pouvant sous estimer la gravité, particulièrement en l'absence d'hépatomégalie. Il est possible que cela soit dû à une sélection particulière de ses patients. On n'a pas les informations permettant de calculer l'indice de Guyader chez les patients à un stade F2 ou moindre qui permettrait d'étudier la spécificité de la prédiction.

D.4.3 Maximisation de la vraisemblance

Les performances sont encore modérées et les seuils de décision sont imprécis. Les chevauchements de prédiction sont importants. Il est donc apparu intéressant de modifier la stratégie avec la prédiction de chacun des stades possible pour chaque malade, le stade final choisi étant celui qui a la probabilité la plus élevée ("la vraisemblance"). Cette approche a un double avantage : elle est plus précise dans la détermination du stade, elle permet de comparer les probabilités des différents stades et d'estimer la validité de la prédiction à partir des différences de probabilité des stades.

Tableau 14: Fibrose prédite à partir de l'indice de Guyader pour les patients de Beaton en 2008.

Fibrose prédite d'après les données de Beaton [95]. Les individus sont présentés 2 fois selon qu'ils présentent une hépatomégalie (rose) ou non (vert), cette donnée n'étant pas présente dans l'article. On peut supposer l'hépatomégalie comme probable, les biopsies ayant été faites pour des raisons cliniques et non pour le diagnostic d'hémochromatose. Le génotypage a eu lieu a posteriori (tous C282Y homozygotes). A noter que tous ces patients sont considérés comme sans histoire alcoolique ou virale.

indice de Guyader	ferritine	asat	hépatomégalie	stade fibrose	
				observée	prédite
0.7076	1690	31	oui	4	4-3
0.4146	962	28	oui	4	3-2
0.1521	774	16	oui	4	2-1
0.6437	1031	37	oui	3	3-2
0.4999	865	33	oui	3	3-2
0.4422	904	30	oui	3	3-2
0.4411	1552	21	oui	3	3-2
0.4182	1480	21	oui	3	3-2
0.2446	722	23	oui	3	2
0.1614	1690	31	non	4	2-1
0.0533	962	28	non	4	1-0
0.0141	774	16	non	4	1-0
0.1256	1031	37	non	3	2-1
0.0736	865	33	non	3	2-1
0.0593	904	30	non	3	2-1
0.0591	1552	21	non	3	2-1
0.0541	1480	21	non	3	2-1
0.0251	722	23	non	3	1-0

D.4.3.1 Méthode

La technique statistique utilisée est une analyse discriminante. Pour des raisons expliquées dans le chapitre D.4.4, d'autres variables que les enzymes hépatiques et la ferritine ont été utilisées dans la prédiction. Les variables quantitatives ont été systématiquement transformées logarithmiquement pour les raisons déjà expliquées. La répartition des stades de fibrose observée parmi les 582 patients est indiquée dans la Figure 97.

Ont été retenues systématiquement :

- La ferritine sérique comme image courante et commode d'accès de la surcharge en fer et de la cytolyse malgré ses défauts,
- Les deux principales enzymes du bilan de cytolyse hépatique (ASAT et ALAT) car les études précédentes ont montré que leur rôle n'était pas équivalent,
- L'hépatomégalie car on connaît son importance et elle fait partie du bilan clinique d'une suspicion de cirrhose.

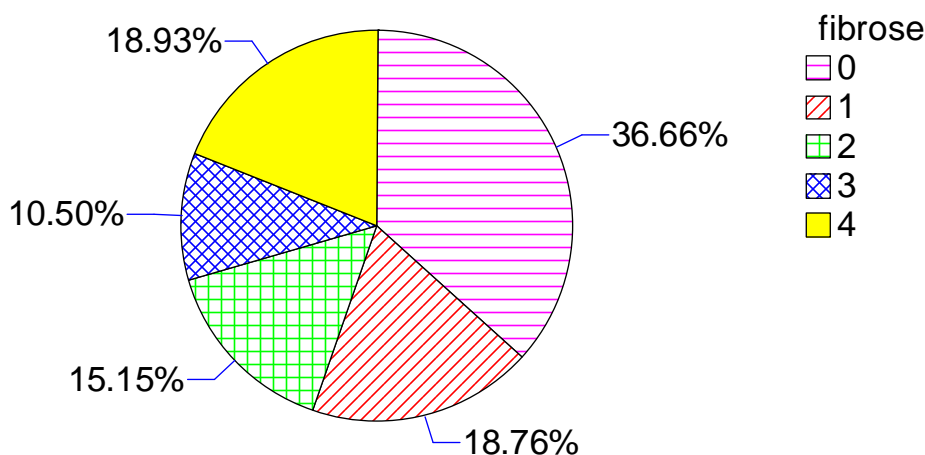
109 patients pour lesquels on disposait d'une biopsie ont été négligés car il manquait au moins la ferritine ou l'ASAT (35 les 2). D'autres variables ont vu leur rôle étudié car connu comme important dans d'autres équations de prédiction :

- Le fer sérique est connu pour 571 des 582 patients. Son rôle potentiel dans la toxicité cellulaire est souvent évoqué. Il améliore la discrimination mais de façon marginale (la taille du test associé à la dernière fonction passe de .18 à .07). L'amélioration se fait surtout pour le stade 2 mais au détriment des stades extrêmes. Il n'a pas été retenu dans l'équation finale.
- La CHF est connue pour 446 patients sur 582. Elle n'améliore pas le classement du fait de sa forte liaison avec les autres paramètres déjà inclus. De plus sa mesure repose sur l'IRM qui est assez peu précise. Elle n'a donc pas été retenue.
- Le taux de prothrombine (TP) est un marqueur clair du stade F4 mais il n'est connu que 286 fois sur 582. Il a été retenu dans l'équation finale.
- La $\gamma\text{GT}^{\text{xxiv}}$ augmente avec la fibrose mais n'a pas été retenue car n'apportant rien par rapport aux 4 variables de base alors qu'elle est moins souvent connue (551/582).
- Le taux de plaquettes est connu pour 328 patients sur 582. Il est inversement lié à la fibrose. Lorsqu'il est connu en même temps que le TP (274 fois sur 286), celui-ci est sélectionné préférentiellement dans les modèles. Il n'améliore pas le classement lorsqu'il est utilisé à sa place dans le modèle malgré le plus grand nombre de patients disponibles. Il n'est donc pas retenu.

- L'albuminémie n'a pas été retenue car trop rarement connue (287/582), non corrélée au stade histologique et n'apportant rien par rapport au TP (analyse en composante principale).
- Les γ globulines sériques sont connues pour 284 patients sur 582, elles sont liées à la cirrhose. Elles n'apportent rien par rapport aux plaquettes et au TP. Elles ne sont pas retenues, d'autant plus que leur mesure n'est pas simple et n'est pas forcément incluse dans les bilans de routine de l'hémochromatose.
- Le cholestérol sérique total est connu pour 216 patients sur 582, il est inversement lié à la fibrose mais n'apporte rien au classement. Il n'est pas retenu.
- La bilirubine sérique totale est connue pour 207 patients sur 582, sa relation à la fibrose est complexe (élevée pour les stades F0 et F4). mais n'apporte rien au classement. Elle n'est pas retenue.
- La stéatose hépatique est connue pour 477 patients sur 582. Elle est plus élevée lors de stades intermédiaires de fibrose et ne permet donc pas de les discriminer, ce qui est le principal problème à résoudre. En outre, actuellement elle n'est mesurée que par une biopsie ce qui limite son intérêt prédictif. Elle n'est pas retenue.
- La présence d'une anomalie du métabolisme du glucose est connue pour 412 des 582 patients. Elle n'est pas retenue car complexe à décrire et n'apporte pas de pouvoir discriminant ($p > 0.7$).
- L'élasticité au fibroscan n'est pas retenue bien que très liée au degré de fibrose car elle n'est connue que chez 38 patients.

Figure 97: Répartition des stades d'atteinte hépatique chez les 582 patients servant au classement différentiel.

Les formes avancées représentent 30% environ des cas et il n'y a aucune fibrose dans la biopsie pour 37% des patients.



D.4.3.2 Résultats

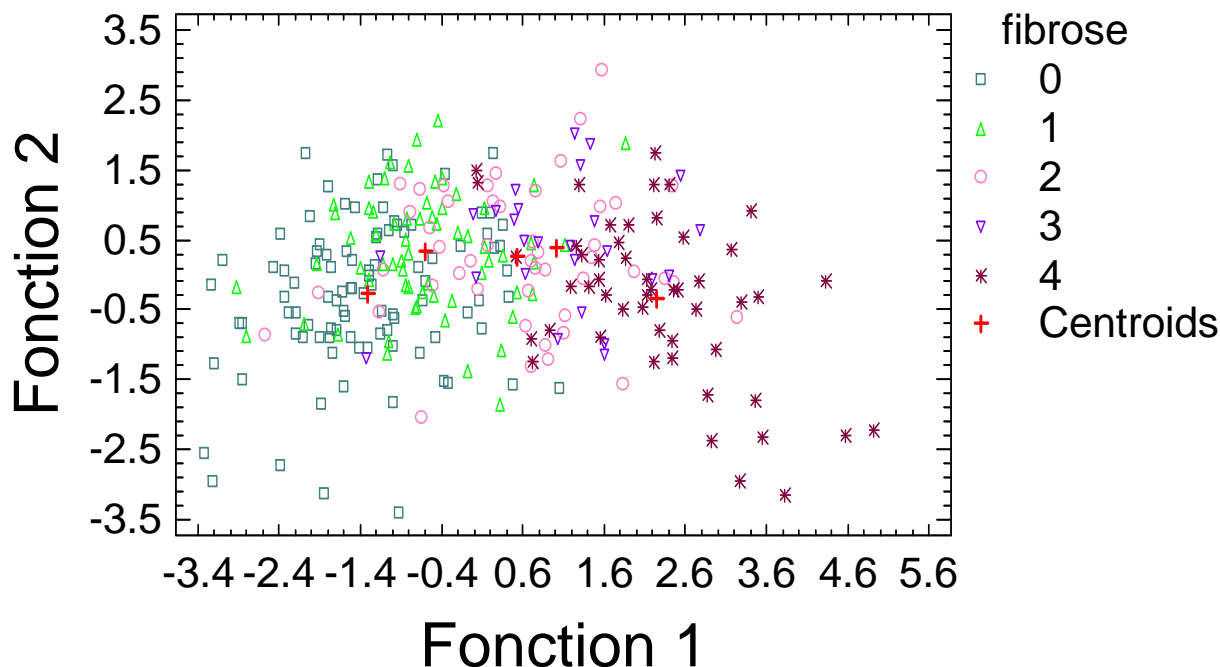
D.4.3.2.1 Analyse discriminante

Les 3 premières fonctions de discrimination ont une significativité $p < 0.015$, la quatrième présente une probabilité associée de 0.18, (test du lambda de Wilks) indiquant une difficulté pour différencier l'un des groupes. Aucune des autres variables mesurées fréquemment n'améliore significativement ce résultat. La corrélation canonique va de 0.11 à 0.80. La première fonction permet de classer les 5 stades hiérarchiquement (Figure 98). La seconde fonction sépare les stades extrêmes des stades intermédiaires. Les 2 autres fonctions amplifient les différences déjà établies. La troisième fonction introduit une séparation entre le groupe F3 et le groupe F2 + F4 et ainsi qu'entre les groupes F1 et F0. La quatrième fonction aide à la caractérisation du groupe F2.

Figure 98: Discrimination des stades histologiques à l'aide des 4 paramètres retenus.

L'analyse a porté sur les 283 patients ayant un dossier complet. Les malades F0/F1 sont nettement discriminés par rapport à F2/F4. Les stades F2 et F3 sont difficiles à séparer. Les points du groupe F2 sont largement répartis sur la figure illustrant la difficulté à bien classer les membres du groupe. Les stades F0 et F4 sont hétérogènes. Le centroïde de chaque groupe est la position d'un point fictif ayant pour paramètres les moyennes des membres du groupe.

Discrimination du stade METAVIR



D.4.3.2.2 Scores de prédiction

La Figure 99 indique les coefficients des 5 équations prédisant chacun des stades lésionnels. Le stade le plus probable est celui qui obtient le meilleur score et inversement. Le stade F4 est prédit par des coefficients bien différenciés des autres stades. La ferritine contribue progressivement à la prédiction de chaque stade alors que les autres paramètres fonctionnent plutôt par seuil avec des effets de contraste. Ceci permet d'expliquer pourquoi la ferritine a souvent été retrouvée comme un prédicteur de la cirrhose. L'hépatomégalie est un bon prédicteur de l'avancée des lésions dès le stade F2, il est dommage qu'elle ne soit pas notée plus souvent même si sa mesure est subjective. Les progrès de l'échographie et de l'IRM pourraient aider à sa quantification. Les ALAT et les ASAT sont de signe contraire avec une plus forte amplitude pour les ASAT alors que leurs évolutions sont souvent corrélées. Les ASAT jouent donc un rôle plus important dans la gradation de la fibrose, les ALAT intervenant comme facteur de renforcement pour certains stades en corrigeant "l'effet" des ASAT.

D.4.3.2.3 Efficacité la prédiction

Le pourcentage de bien classés va de 32 à 81%, le maximum étant observé pour les stades extrêmes (Tableau 15). Si on tient compte du classement en 2ème intention, l'exactitude est de 61% à 92%, le minimum étant observé pour les lésions intermédiaires. Les erreurs persistantes >1 cran sont observées dans moins de 12% des cas, quel que soit le stade.

La prévision F4 est le plus souvent confondue avec le stade F3 quelle que soit la réalité.

La prévision F0 est associée à la prévision F1 dans plus de 90% des cas.

La prévision F1 est le plus souvent confondue avec le stade F0, toutefois on note quelques cas de confusion avec un stade >F2 de façon répétée.

Le stade F2 est celui qui donne lieu au plus de variations à la fois dans la consistance de la prévision et dans l'éventail des stades possibles. Il est toujours possible de se poser la question de la représentativité du prélèvement de la biopsie.

Figure 99: Coefficients de l'équation de prédiction des stades de lésion histologique du foie chez l'homozygote C282Y.

frt= ferritine, tp= taux de prothrombine, mégalie= hépatomégalie clinique ou à l'échographie, log= logarithme népérien. Les mesures sont effectuées au moment du diagnostic. Chaque ligne correspond à une équation de prédiction, les coefficients multipliant les valeurs des paramètres mesurés et l'addition donne le score qui varie de 400 à 1100 dans notre expérience (score prédit gX). En brun les coefficients spécifiques du stade g4. Les coefficients surlignés en vert sont ceux où se situent des ruptures qui permettent de différencier les autres stades entre eux.

Les 2 dernières colonnes sont des exemples de résultats de calcul de score discriminant. F4 et F2 sont les valeurs observées. La dernière ligne correspond à l'écart entre les scores minimal (jaune) et maximal (violet). Pour le premier exemple, le stade prédit est g4, la décroissance de score suit l'ordre des stades et l'écart entre les extrêmes est important (15). La prédiction est de bonne qualité. Cela permet en plus d'affirmer que le stade F0 est très improbable. Pour le second, le stade prédit est également le bon mais l'ordre de classement n'est pas logique et l'écart est minime entre les scores. La prédiction est de mauvaise qualité, on ne peut pas dire qu'un stade quelconque est improbable.

stade prédit	log(asat)	log(alat)	log(frt)	mégalie	log(tp)	constante	ex F4	ex F2
g0	-3.268	4.006	20.01	-8.022	378.6	-928.953	748	934
g1	-2.381	4.503	20.73	-8.246	376.5	-929.418	751	933
g2	-0.874	3.291	21.99	-6.904	373.5	-926.098	756	934
g3	-1.511	3.758	23.17	-5.570	374.8	-941.852	756	934
g4	-0.079	2.664	23.79	-4.554	364.3	-901.273	763	934
écart max:							15	1

Tableau 15: Performances des scores de discrimination pour le classement METAVIR.

R: rang de prédiction du stade. R2 +/-1: erreur d'1 cran sur le stade prédit en 2ème position. Nb: nombre de cas. Exact= prédiction au rang 1. Faux: prédiction au rang 1 erronée d'au moins 2 crans.

METAVIR (nb)	STADE PREDIT R1		exact R2	R2 +/- 1	R2 +/- 2
F4	exact	71%	--	57%	14%
49	exact+/-1	10%	8%	0%	2%
	faux +/-2	18%	4%	2%	12%
F3	exact	38%	--	38%	0%
26	exact+/-1	46%	23%	16%	8%
	faux +/-2	16%	0%	4%	12%
F2	exact	32%	--	22%	10%
47	exact+/-1	45%	20%	0%	25%
	faux +/-2	24%	7%	17%	0%
F1	exact	46%	--	46%	0%
63	exact+/-1	51%	46%	2%	3%
	faux +/-2	3%	0%	1.5%	1.5%
F0	exact	81%	--	80%	1%
98	exact+/-1	14%	6%	0%	8%
	faux +/-2	5%	1%	3%	1%

Outre l'exactitude de la prédiction qui est apportée également par tous les indices étudiés (voir D.4.4), l'approche par le calcul de scores discriminants apporte des informations supplémentaires sur la qualité de cette prédiction, ce qui permet d'améliorer l'approche par une simple courbe ROC. En effet, trois éléments supplémentaires sont indiqués :

- est-ce que d'autres stades de lésions sont quasi aussi-probables que le meilleur (prédiction de mauvaise qualité),
- est-ce que l'ordre de probabilité des stades lésionnels suit une logique de continuité par rapport au stade le plus probable comme dans l'exemple F4 de la Figure 99 (prédiction de bonne qualité),
- peut-on exclure un stade lésionnel car beaucoup moins probable que les autres (raisonnement par défaut).

Cela permet de renforcer le clinicien dans son opinion et les décisions à prendre pour compléter l'exploration et assurer le suivi du malade.

Le résultat de la prédiction est comparé avec celui de l'indice de Guyader au seuil de 0.5 pour la décision F3-4 contre F0-2 (Tableau 16). Les pourcentages de bien classés sont similaires, on note une forte amélioration pour le stade F2 et modérée pour F0/F, par contre la situation est un peu dégradée pour le stade F3-F4.

Tableau 16: Comparaison de l'exactitude de l'indice de Guyader et du score discriminant en fonction du stade METAVIR.

Le tableau indique le pourcentage de bien classés par rapport à l'histologie en tenant compte de la qualité des scores (283 patients).

METAVIR	GUYADER	DISCRIMINANTE
F3/F4	89%	81%
F2	43%	55%
F0/F1	90%	94%

D.4.4 Comparaison des prédicteurs classiques

Il faut rappeler que la fibrose liée à l'hémochromatose peut régresser avec le traitement et que cette régression peut être prédite par l'équation de Falize [156] qui utilise les plaquettes, la gammaglutamyl tranferase et le taux de prothrombine.

Bien que cette dernière équation n'ait été établie que pour prédire la réduction des stades F4 vers F2 à F0 ou F3 vers F1 ou F0, dans notre expérience la prédiction d'une fibrose non réductible est très cohérente avec l'existence d'une fibrose F4.

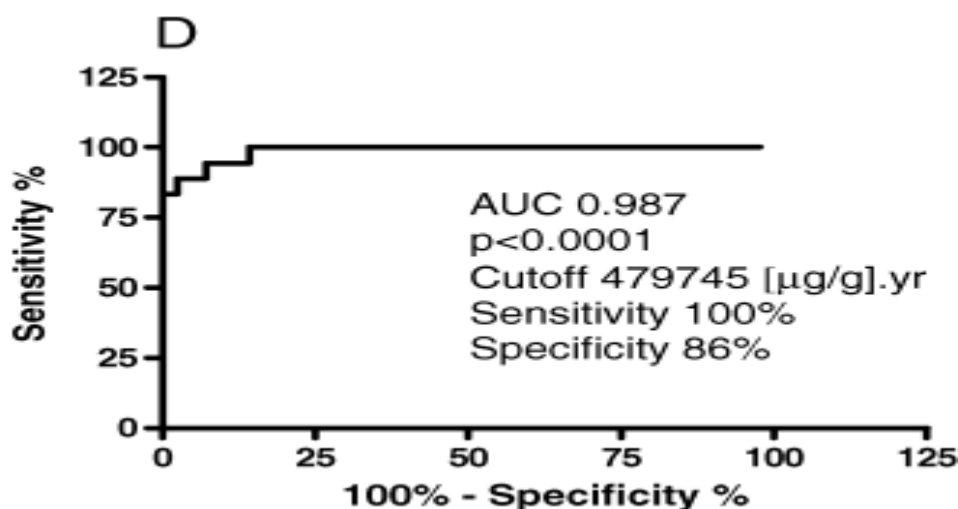
Les autres prédicteurs classiques de cirrhose ou de gravité de celle-ci étudiés sont décrits dans le Tableau 17.

D'autres prédicteurs complexes sont listés par Sebastiani en 2012 dans les cas des fibroses virales, alcooliques ou métaboliques, mais ne sont pas ou exceptionnellement accessibles avec les tests biochimiques décrits dans les dossiers des patients de la cohorte[227]. Seuls les indices d'Olynyck, Beaton et Falize sont spécifiques de l'hémochromatose en dehors de celui de Guyader. Morrisson et al [228] avaient conclu en 2003 qu'un niveau de ferritine $>1000 \mu\text{g/L}$ était nécessaire pour atteindre une fibrose $>F2$ chez les hétérozygotes composites ou les homozygotes C282Y mais leur étude comportaient des sujets recrutés phénotypiquement, sans alcoolisme, et leurs conclusions n'étaient pas en adéquation avec les nombres et les graphiques présentés. De toutes les façons, la spécificité n'était pas bonne sur ce seul critère (65%). La prise en compte des ASAT améliorait la prédiction mais seul un résultat qualitatif est présenté ne permettant pas la comparaison avec les autres index.

Olynyk a proposé une prédiction plus simple en 2005 avec le produit $\text{âge} \times \text{CHF}$ d'après le principe que c'est la durée d'imprégnation qui est à l'origine des lésions [70]. Son équation est établie pour des patients sans cause favorisante de cirrhose en plus de l'hémochromatose. Dans les calculs statistiques, le seuil qu'il indique a été transformé en $8590 \mu\text{mol/g/an}$ afin de respecter les unités employées dans LOGIFER. Il observe une sensibilité de 100% (IC_{95} 81-100%) pour ce seuil, avec une spécificité de 86% (IC_{95} 74-95%), voir Figure 100. Bulow indique que la prédiction de la fibrose à partir de l'IRM n'est pas fiable en présence de fer et de stéatose, ce qui est assez fréquent chez les patients homozygotes qui consultent [229].

Figure 100: Courbe ROC pour la prédiction de la fibrose par le couple âge CHF.

D'après le figure 1-D de Olynyk [70], calculée sur 60 sujets en vu de la prédiction des stades F3-F4 (18 cas) chez des patients homozygotes sans facteurs prédisposant à la cirrhose. Malheureusement, ce n'est pas la situation la plus habituelle dans la pratique.



Les corrélations entre les valeurs des indices sont étudiées chez les 1835 patients de la cohorte. Tous les indices ne sont calculables simultanément que pour 93 d'entre eux mais les corrélations de variables à variables sont calculées à partir de tous les couples disponibles. Les corrélations sont étudiées à partir d'une analyse en composantes principales portant sur les rangs afin de prendre compte les indices dont la progression n'est pas linéaire (régression logistique, ratio avec des fonctions puissances etc.). Les résultats sont toutefois proches de ceux observés à partir de la matrice des corrélations linéaires.

Les résultats indiquent que les différents prédicteurs pointent un phénomène commun pour 48% de leur dispersion (Figure 101). Le moins bien représenté est le jeu des prédicteurs de vraisemblance car ce qui compte dans leur construction, c'est leur position relative. Toutefois, ils sont tout de même correctement corrélés avec les indices plus classiques.

La deuxième cause de variation des indices par ordre d'importance est l'opposition entre les prédicteurs de type Guyader et de type Falize, signalant qu'au-delà de leur corrélation avec l'état d'avancement de la fibrose, ils donnent aussi des informations sur 2 phénomènes contradictoires, dont on sait pour l'indice de Falize que c'est le degré d'irréversibilité des lésions. A noter que le fibroindex donne une information très proche de l'indice de Falize. Ils utilisent tous les 2 le nombre de plaquettes mais ils ne sont pas les seuls. Le score gX est également bien corrélé avec l'indice de Falize sur ce plan, montrant qu'il prend en compte les spécificités de réversibilité de la fibrose associée à l'hémochromatose.

Il est intéressant de noter que sur ce plan 1-2, les indicateurs spécifiques à l'hémochromatose sont projetés plutôt dans le cadran inférieur droit, donnant une indication sur la spécificité du phénomène de fibrose chez l'hémochromatosique. Bien évidemment, l'indice de Falize ne répond pas à cette situation.

Tableau 17: Paramètres utilisés par les prédicteurs classiques liés à la fibrose/cirrhose.

Seuls les 5 derniers sont spécifiquement adaptés à l'hémochromatose génétique. X: relation positive, Y relation négative. Nombre de cas: nombre de patients parmi les 1835 homozygotes pour lesquels on peut faire le calcul de l'indice. La fibrose observée à la biopsie est connue pour 692 d'entre eux

Indice	Stade F	Nombre de cas	Ferritine	CHF	ASAT	ALAT	γ GT	TP	γ GBL	Plaquette	Albumine	BiT	ChT	Hmég	Ascite	Diabète	ENCP
Score Child-Plugh [97] *	4	293						Y			Y				X		X
APRI [230]	4	792				X				Y							
Wai fibrose [230]	3-4	787			X					Y							
Wai cirrhose [230]	4	787			X					Y							
Forns [231]	2-4	483					X			Y			Y				
Fib-4 [232]	2-4	786			X	X				Y							
Fibroindex [233]	2-3	540			X				X	Y							
Beaton quantitatif [154]	4	650	X		X					Y					X	X	
Olynyck [70]	3-4	865		X													
Falize [156]	2-4	421					X	Y		Y							
Guyader (toutes versions)	2-4	1072	X		X	X								X			
Prédicteur vraisemblance gX	0-4	469	X		X	Y		Y		Y							

* Sous forme de score et non de classe. Utilisé par Fargion et al [96] et Beaton et al [202] pour prédire la survie des hémochromatosiques.

APRI: ASAT to platelet ratio index, optimisé pour le stade 4 mais un seuil est décrit pour prédire les stades 3-4.

TP: taux de prothrombine

γ GBL: gamma-globuline

BiT: bilirubine totale

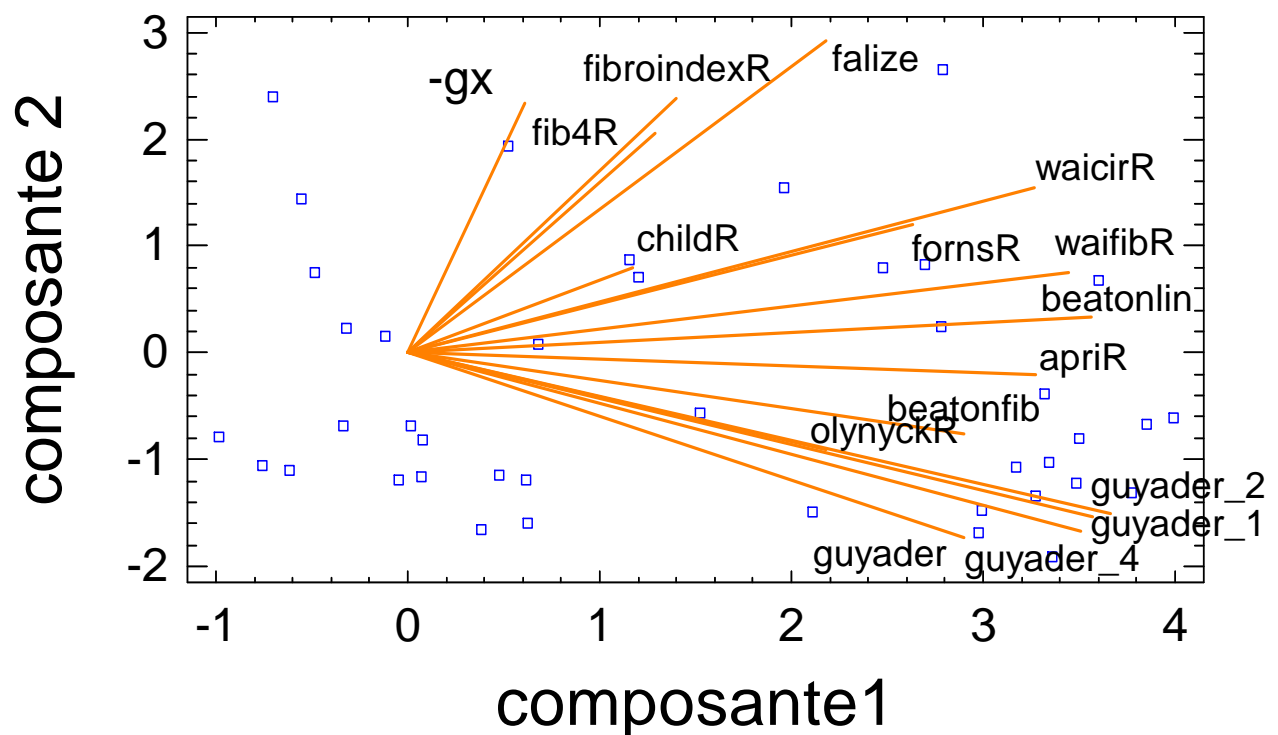
ChT: cholestérol total.

Hmég: hépatomégalie.

ENCP: encéphalopathie

Figure 101: Analyse des corrélations entre les prédicteurs classiques, plan 1-2.

Analyse en composante principale sur les indices transformés en rang. Ces variables sont libellées avec une finale en "R" pour différencier les noms. Les différentes variantes de l'équation de Guyader donnent des projections proches. Les variables du prédicteur de vraisemblance sont corrélées à plus de 0.99 et ont été remplacées par leur moyenne (gX). Je me suis servi de l'opposé du score afin de simplifier le graphique, l'augmentation du score n'ayant pas un lien implicite par construction avec une augmentation de la fibrose. Les variables childR et beatonfib correspondent à des indices semi-quantitatifs. Le plan 1-2 correspond à 63.9% de la variance dont 50% sur la première composante. Les indices classiques se projettent sur l'abscisse dans une direction commune indiquant qu'ils mesurent essentiellement le même phénomène malgré leur construction différente (Tableau 17). Les projections des indices gX et de Child sont les plus proches du centre indiquant que l'essentiel de leur variation est relativement indépendante de ce que mesurent les autres indices. Les indices fib4 et fibroindex font un faible angle avec l'indice de Falize indiquant que leurs variations sont relativement parallèles. L'indice d'Olynyck se projette entre les variables guyader_1 et guyader_2 montrant une bonne corrélation mais une part de variation propre. La composante 2 oppose essentiellement les indices de Guyader et de Falize qui sont largement distants du centre. Leur relation presque orthogonale et symétrique par rapport à l'axe horizontal montre que leur différence est indépendante du degré de fibrose mesuré par les autres indices et qu'elles s'opposent.

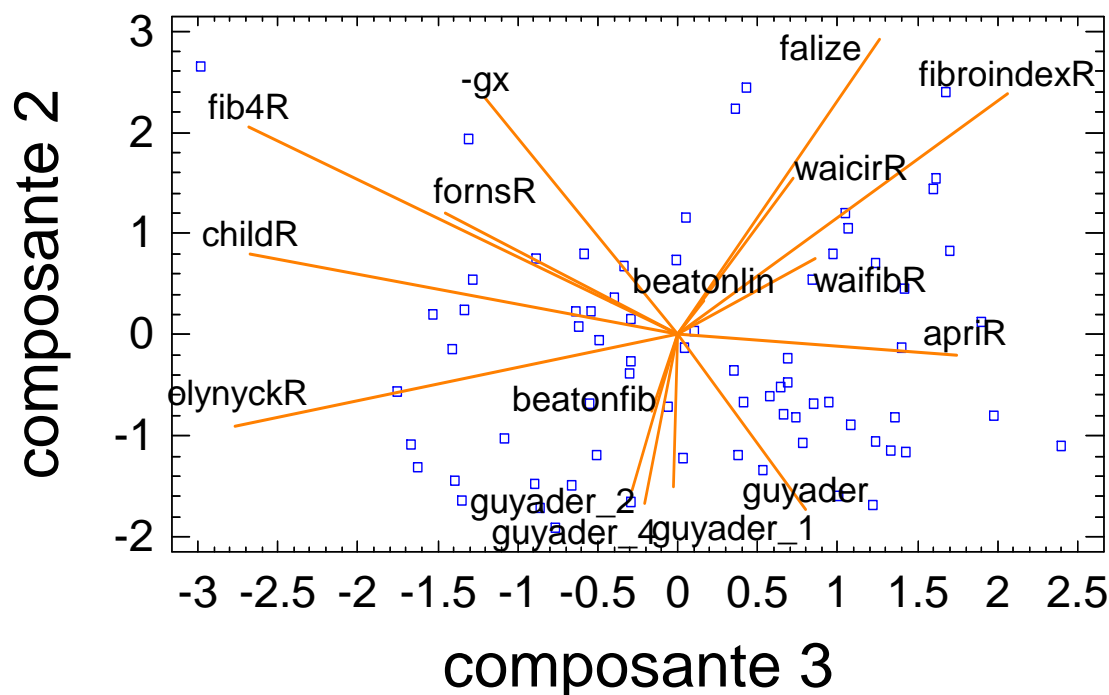


Le plan 2-3 regroupe 24.2% de la variation totale des indices soit 47% de la dispersion non prise en compte par la première composante de taille liée à la part commune d'estimation de la fibrose (Figure 102). Il illustre l'éclatement entre les différents indices qui mesurent des variantes différentes de la fibrose. Si on admet que l'indice de Child représente la gravité clinique de la cirrhose, il est intéressant que la combinaison du Fib-4 et de l'indice d'Olynyck ou l'inverse de l'APRI donne la même information en complément des indices plus adaptés de Guyader et de Falize. Toutefois, l'indice de Child étant largement fondé sur des informations cliniques, la mesure de ses constituants garde un intérêt propre.

Il semble donc que les 2 prédicteurs de Guyader et de Falize sont bien adaptés à l'hémochromatose HFE et qu'il faut attendre peu de chose des autres prédicteurs classiques. Il faudrait s'adresser à d'autres paramètres actuellement non déterminés en routine du fait de leur coût ou de leur difficulté d'accès. Il manque à notre étude l'utilisation du fibroscan qui semble prometteuse alors que l'utilisation d'un algorithme fondé sur l'IRM risque d'être difficile à développer chez l'hémochromatosique, génétique ou non [229].

Figure 102: Analyse des corrélations entre les prédicteurs classiques, plan 2-3.

Les légendes sont les mêmes que pour la Figure 101. Le plan représente 24% de la variation totale. Il est difficile d'identifier des regroupements d'indices en dehors des différentes versions de l'indice de Guyader. Le seul élément important est la forte corrélation sur l'axe 3 entre l'indice de Child, celui d'Olynck et le fib-4 alors qu'ils sont calculés de façon très différente. Les informations qu'ils apportent sont donc similaires à ce stade et complètent bien l'opposition entre les indices de Falize et de Guyader puisque quasi-perpendiculaires à l'axe qui rejoint ces 2 indices. Toutefois cela ne représente que 8% de la variation totale et commence à être une information marginale pour la pratique clinique. C'est plus une source d'inspiration pour la recherche clinique. A noter que l'APRI donne une information similaire mais de sens inverse.



D.4.5 Conclusions sur la prévisibilité de la fibrose hépatique.

Ce travail permet des estimations préliminaires et doit faire l'objet d'une validation avec les nouveaux malades entrés dans la cohorte depuis 2010.

En résumé, nous avons montré qu'il est possible de prédire chacun des stades d'atteinte hépatique à partir d'éléments non invasifs facilement accessibles et habituellement inclus dans le bilan d'une hémochromatose génétique lors de son diagnostic. On peut également prédire la réversibilité des lésions après saignée. Ce qu'on ne sait pas encore faire, c'est prédire la durée de validité de la prévision. Les équations existantes peuvent toutefois être améliorées par la prise en compte d'autres paramètres et un traitement mathématique plus approfondi mais facile à faire à l'aide de l'informatique et des dossiers numérisés.

On note tout de même des différences entre nos résultats et ceux des publications précédentes. La différence de situation vient de

- 1- l'intégration des valeurs manquantes par simulation
- 2- du plus grand nombre de malades avec une variété plus importante :
- 3- ils sont en moyenne moins atteints que les premiers malades testés,
- 4- et diagnostiqués plus jeunes (cf D.3).

D.5 PERSPECTIVES

A l'issue de ce travail, plusieurs pistes de recherches sont apparues.

Concernant l'évolution des lésions hépatiques qui sont le principal danger associé à l'hémochromatose,

- Caractériser la fibrose spécifique de l'hémochromatose afin de la prédire plus efficacement et la quantifier avant l'apparition de signes cliniques ou lors du diagnostic initial. Ces indicateurs devraient être valides sur le malade désaturé afin de juger de l'efficacité du traitement et de la non-évolutivité de la maladie lors du suivi.
- Déterminer le rapport entre la progression de la fibrose et la charge en fer du foie dans le cadre de l'hémochromatose.
- Bien que les biopsies soient devenues un mode rare de mesure de la CHF, un travail d'analyse précis du TIS pourrait permettre d'affiner le diagnostic de la surcharge et éventuellement de valider les modes de prédiction de la fibrose spécifique de cette surcharge ou de l'IRM.

Concernant la description phénotypique des malades,

- Vérifier la valeur de l'IRI dans les autres formes de l'hémochromatose et établir ou améliorer sa prévisibilité afin de mieux adapter les traitements.
- Ecrire les règles d'utilisation de l'IRI pour le suivi des malades traités et l'intégrer dans le logiciel LOGIFER et la formation des équipes médicales.
- Valider le seuil de danger lié à la ferritinémie. Il est vraisemblable qu'il ne s'agit pas d'un seuil unique mais d'une fonction de risque.

Concernant la prise en charge des malades, la saignée reste encore le seul moyen pratique de combattre l'hémochromatose HFE en l'absence de maîtrise du mécanisme pathogène de la surcharge en fer ou de moyen de correction génomique,

- Exploiter les nouvelles connaissances sur la survie et la pathogénèse de l'hémochromatose pour réévaluer les protocoles et les alléger au maximum afin d'augmenter leur acceptabilité et d'éviter des sur-traitements au vu de la très lente évolution de l'hémochromatose HFE et de son faible effet sur la santé à long terme en l'absence de facteurs aggravant.
- Poursuivre les études sur la survie afin d'atteindre des âges et des durées de suivi où la mortalité est suffisante pour mettre en évidence des effets à long terme non liés à la présentation clinique au diagnostic et prenant en compte l'efficacité des traitements adjuvants.

Concernant la compréhension des mécanismes de l'hémochromatose et des enseignements qu'on peut en tirer sur le métabolisme du fer,

- Comprendre le mécanisme d'établissement de l'IRI entre la part génétique, l'historique précoce du malade et son mode de vie.
- Etudier le rétablissement du rythme nyctéméral du fer pendant le traitement d'entretien et l'intégrer dans un schéma général de la régulation de la sidérémie et particulièrement le risque d'apparition de formes non liées. Ce travail a été commencé (Poster aux journées des doctorants de l'UEB après un travail en commun avec l'ENSAI).

REFERENCES

1. Klopffleisch R., Olias P. The Pathology of Comparative Animal Models of Human Haemochromatosis. *J Comp Pathol*. 2012.
2. Peters A., Raidal S. R., Blake A. H., Atkinson M. M., Atkinson P. R., Eggins G. P. Haemochromatosis in a Brazilian tapir (*Tapirus terrestris*) in an Australian zoo. *Australian Veterinary Journal*. 2012;**90**(1-2):29-33.
3. MacCown J. L., Specht A. J. Iron homeostasis and disorders in dogs and cats: a review. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2011;**47**(3):151-60.
4. Olias P., Mundhenk L., Bothe M., Ochs A., Gruber A. D., Klopffleisch R. Iron Overload Syndrome in the Black Rhinoceros (*Diceros bicornis*): Microscopical Lesions and Comparison with Other Rhinoceros Species. *J Comp Pathol*. 2012.
5. Beamish M. R., Walker R. B., Miller F., Worwood M., Jacobs A., Williams R., Corrigan A. Transferrin iron, chelatable iron and ferritin in idiopathic haemochromatosis. *Br J Haematol*. 1974;**27**(2):219-28.
6. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Gastroentero*. 2010.
7. Fuqua B. K., Vulpe C. D., Anderson G. J. Intestinal iron absorption. *J Trace Elem Med Biol*. 2012;**26**(2-3):115-9.
8. Finch C. A. Regulators of iron balance in humans. *Blood*. 1994;**84**(6):1697-702.
9. Schmidt P. J., Toran P. T., Giannetti A. M., Bjorkman P. J., Andrews N. C. The Transferrin Receptor Modulates Hfe-Dependent Regulation of Hcpidin Expression. *Cell Metabolism*. 2008;**7**(3):205-14.
10. Felitti V. J., Baer D. Hemochromatosis: A Common, Rarely Diagnosed Disease Permanent journal [serial on the Internet]. 1999; 3(hiver): Available from: <http://xnet.kp.org/permanentejournal/winter99pj/hemochromatosis.html>.
11. Kelleher T., Ryan E., Barrett S., Sweeney M., Byrnes V., O'Keane C., Crowe J. Increased DMT1 but not IREG1 or HFE mRNA following iron depletion therapy in hereditary haemochromatosis. *Gut*. 2004;**53**(8):1174-9.
12. Zucker S. D. Ironing out the cryptic intestinal defect in hereditary hemochromatosis. *Gastroentero*. 2005;**128**(3):794-6; discussion 6-7.
13. Barton J. C., Bottomley S. S. Iron deficiency due to excessive therapeutic phlebotomy in hemochromatosis. *American Journal of Hematology*. 2000;**65**(3):223-6.
14. Subramaniam V. N., McDonald C. J., Ostini L., Lusby P. E., Wockner L. F., Ramm G. A., Wallace D. F. Hepatic Iron Deposition Does Not Predict Extrahepatic Iron Loading in Mouse Models of Hereditary Hemochromatosis. *Am J Pathol*. 2012.
15. Weintraub L. R., Conrad M. E., Crosby W. H. The Significance of Iron Turnover in the Control of Iron Absorption. *Blood*. 1964;**24**:19-24.
16. Weintraub L. R., Conrad M. E., Crosby W. H. The role of hepatic iron in the control of iron absorption. *J Clin Invest*. 1964;**43**:40-4.
17. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis--a new look at an old disease. *N Engl J Med*. 2004;**350**(23):2383-97.
18. Roughead Z. K., Zito C. A., Hunt J. R. Initial uptake and absorption of nonheme iron and absorption of heme iron in humans are unaffected by the addition of calcium as cheese to a meal with high iron bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2002;**76**(2):419-25.
19. Walters G. O., Jacobs A., Worwood M., Trevett D., Thomson W. Iron absorption in normal subjects and patients with idiopathic haemochromatosis: relationship with serum ferritin concentration. *Gut*. 1975;**16**(3):188-92.
20. Williams R., Pitcher C. S. Iron Metabolism and the Liver with Particular Reference to the Pathogenesis of Hæmochromatosis. *Postgrad Med J*. 1963;**39**(450):193-204.

21. Cook J. D., Monsen E. R. Food iron absorption in human subjects. III. Comparison of the effect of animal proteins on nonheme iron absorption. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1976;**29**(8):859-67.
22. Lynch S. R., Skikne B. S., Cook J. D. Food iron absorption in idiopathic hemochromatosis. *Blood*. 1989;**74**(6):2187-93.
23. Theil E. C., Chen H., Miranda C., Janser H., Elsenhans B., Nunez M. T., Pizarro F., Schumann K. Absorption of Iron from Ferritin Is Independent of Heme Iron and Ferrous Salts in Women and Rat Intestinal Segments. *J Nutr*. 2012;**142**(3):478-83.
24. Gaitan D., Olivares M., Lonnerdal B., Brito A., Pizarro F. Non-heme Iron as Ferrous Sulfate Does Not Interact with Heme Iron Absorption in Humans. *Biol Trace Elem Res*. 2012.
25. Cook J. D. Adaptation in iron metabolism. *Am J Clin Nutr*. 1990;**51**(2):301-8.
26. Layrisse M., Martinez-Torres C., Cook J. D., Walker R. B., Finch C. A. Iron fortification of food: its measurement by the extrinsic tag method. *Blood*. 1973;**41**(3):333-52.
27. Mikami T., Hisayasu S., Ikeda-More Y., Yoshino Y. Decreased mucosal iron induces an increase in intestinal iron absorption in the early stage of iron-deficiency. *Nutrition Research*. 2000;**20**(10):1457-65.
28. Powell L. W., Campbell C. B., Wilson E. Intestinal mucosal uptake of iron and iron retention in idiopathic haemochromatosis as evidence for a mucosal abnormality. *Gut*. 1970;**11**(9):727-31.
29. Pirzio-Biroli G., Finch C. A., Loden B. Iron absorption. III. The influence of iron stores on iron absorption in the normal subject. *J Lab Clin Med*. 1960;**55**:216-20.
30. Sayers M. H., English G., Finch C. A. Capacity of the store-regulator in maintaining iron balance. *Am J Hematol*. 1994;**47**(3):194-7.
31. Andrews N. C. Intestinal iron absorption: current concepts circa 2000. *Dig Liver Dis*. 2000;**32**(1):56-61.
32. Cade J. E., Moreton J. A., O'Hara B., Greenwood D. C., Randerson-Moor J. A., Burley V. J., Kukalich K., Bishop D. T., Worwood M. Diet and genetic factors associated with iron status in middle-aged women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;**82**(4):813-20.
33. Montonen J., Boeing H., Steffen A., Lehmann R., Fritsche A., Joost H.-G., Schulze M. B., Pischon T. Body iron stores and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. *Diabetologia*. 2012.
34. Heath A. L. M., Fairweather-Tait S. J. Clinical implications of changes in the modern diet: iron intake, absorption and status. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2002;**15**(2):225-41.
35. Hallberg L., Hulthén L. Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;**71**(5):1147-60.
36. Pedersen P., Milman N. Extrinsic factors modifying expressivity of the HFE variant C282Y, H63D, S65C phenotypes in 1,294 Danish men. *Ann Hematol*. 2009;**88**(10):957-65.
37. Bezwoda W. R., Bothwell T. H., Derman D. P., MacPhail A. P., Torrance J. D., Charlton R. W. Effect of diet on the rate of iron accumulation in idiopathic haemochromatosis. *S Afr Med J*. 1981;**59**(7):219-22.
38. Boender C. A., Verloop M. C. Iron absorption, iron loss and iron retention in man: studies after oral administration of a tracer dose of ⁵⁹FeSO₄ and ¹³¹-BaSO₄. *Br J Haematol*. 1969;**17**(1):45-58.
39. MacLaren G. D., Nathanson M. H., Jacobs A., Trevett D., Thomson W. Regulation of intestinal iron absorption and mucosal iron kinetics in hereditary hemochromatosis. *J Lab Clin Med*. 1991;**117**(5):390-401.
40. Olsson S. K., Vaisanen M., Konar J., Bruce A. The effect of withdrawal of food iron fortification in Sweden as studied with phlebotomy in subjects with genetic hemochromatosis. *Eur J Clin Nutr*. 1997;**51**(11):782-6.
41. Hunt J. R., Zeng H. Iron absorption by heterozygous carriers of the HFE C282Y mutation associated with hemochromatosis. *Am J Clin Nutr*. 2004;**80**(4):924-31.

42. Greenwood D. C., Cade J. E., Moreton J. A., O'Hara B., Burley V. J., Randerson-Moor J. A., Kukalich K., Thompson D., Worwood M., Bishop D. T. HFE genotype modifies the influence of heme iron intake on iron status. *Epidemiology*. 2005;**16**(6):802-5.
43. Rossi E., Bulsara M. K., Olynyk J. K., Cullen D. J., Summerville L., Powell L. W. Effect of hemochromatosis genotype and lifestyle factors on iron and red cell indices in a community population. *Clin Chem*. 2001;**47**(2):202-8.
44. van der A D. L., Peeters P. H. M., Grobbee D. E., Roest M., Voorbij H. A. M., van der Schouw Y. T. HFE genotypes and dietary heme iron: no evidence of strong gene-nutrient interaction on serum ferritin concentrations in middle-aged women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;**16**(1):60-8.
45. Kautz L., Nemeth E., Ganz T., editors. ERYTHROID FACTOR ERYTHROFERRONE AND ITS ROLE IN IRON HOMEOSTASIS. *Biolron*; 2013 18 APR 2013: American Journal of Hematology.
46. Gordeuk V. R., Lovato L., Barton J. C., Vitols M., McLaren G. D., Acton R. T., McLaren C. E., Harris E. L., Speechley M. R., Eckfeldt J. H., Diaz S., Sholinsky P., Adams P. C. Dietary iron intake and serum ferritin concentration in 213 patients homozygous for the HFE C282Y hemochromatosis mutation. *Can J Gastroenterol*. 2012;**26**(6):345-9.
47. Krause A., Neitz S., Magert H. J., Schulz A., Forssmann W. G., Schulz-Knappe P., Adermann K. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett*. 2000;**480**(2-3):147-50.
48. Summers K. M., Halliday J. M., Powell L. W. Identification of homozygous hemochromatosis subjects by measurement of hepatic iron index. *Hepatology*. 1990;**12**(1):20-5.
49. Walters G. O., Miller F. M., Worwood M. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. *J Clin Pathol*. 1973;**26**(10):770-2.
50. Rymer J. C. Aspects récents du métabolisme du fer ; les outils biochimiques de son exploration. *Hématologie*. 1996;**2**(1):45-56.
51. Adams P. C. The natural history of untreated HFE-related hemochromatosis. *Acta Haematol*. 2009;**122**(2-3):134-9.
52. Barton J. C., Barton J. C., Acton R. T., So J., Chan S., Adams P. C. Increased Risk of Death From Iron Overload Among 422 Treated Proband With HFE Hemochromatosis and Serum Levels of Ferritin Above 1000 Milligrams/Liter at Diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012.
53. Gurrin L. C., Osborne N. J., Constantine C. C., McLaren C. E., English D. R., Gertig D. M., Delatycki M. B., Southey M. C., Hopper J. L., Giles G. G., Anderson G. J., Olynyk J. K., Powell L. W., Allen K. J. The natural history of serum iron indices for HFE C282Y homozygosity associated with hereditary hemochromatosis. *Gastroentero*. 2008;**135**(6):1945-52.
54. Chen L. Y., Chang S. D., Sreenivasan G. M., Tsang P. W., Broady R. C., Li C. H., Zypchen L. N. Dysmetabolic hyperferritinemia is associated with normal transferrin saturation, mild hepatic iron overload, and elevated hepcidin. *Ann Hematol*. 2010.
55. Cotler S. J., Bronner M. P., Press R. D., Carlson T. H., Perkins J. D., Emond M. J., Kowdley K. V. End-stage liver disease without hemochromatosis associated with elevated hepatic iron index. *J Hepatol*. 1998;**29**(2):257-62.
56. Deugnier Y., Bardou-Jacquet E., Le Lan C., Brissot P. Hyperferritinémies non hémochromatosiques. *Gastroentérol clin biol*. 2009;**33**(4):323 - 6
57. Moirand R., Mortaji A. M., Loréal O., Paillard F., Brissot P., Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet*. 1997;**349**(9045):95-7.
58. Deugnier Y. M., Turlin B., le Quilleuc D., Moirand R., Loreal O., Messner M., Meunier B., Brissot P., Launois B. A reappraisal of hepatic siderosis in patients with end-stage cirrhosis: practical implications for the diagnosis of hemochromatosis. *Am J Surg Pathol*. 1997;**21**(6):669-75.
59. Ludwig J., Hashimoto E., Porayko M. K., Moyer T. P., Baldus W. P. Hemosiderosis in cirrhosis: A study of 447 native livers. *Gastroentero*. 1997;**112**(3):882-8.
60. Moirand R., Adams P. C., Bicheler V., Brissot P., Deugnier Y. M. Clinical features of genetic hemochromatosis in women compared with men. *Ann Intern Med*. 1997;**127**(2):105-10.

61. Anonyme. Idiopathic hemochromatosis. II. Diagnosis and treatment. JOURNAL de L'ASSOCIATION MEDICALE CANADIENNE. 1967;**36**(25):1642-3.
62. Kowdley K. V., Brandhagen D. J., Gish R. G., Bass N. M., Weinstein J., Schilsky M. L., Fontana R. J., McCashland T., Cotler S. J., Bacon B. R., Keeffe E. B., Gordon F., Polissar N. Survival after liver transplantation in patients with hepatic iron overload: the national hemochromatosis transplant registry. Gastroentero. 2005;**129**(2):494-503.
63. Kowdley K. V., Trainer T. D., Saltzman J. R., Pedrosa M., Krawitt E. L., Knox T. A., Susskind K., Pratt D., Bonkovsky H. L., Grace N. D., Kaplan M. M. Utility of hepatic iron index in American patients with hereditary hemochromatosis: a multicenter study. Gastroentero. 1997;**113**(4):1270-7.
64. Asberg A., Hveem K., Thorstensen K., Ellekjer E., Fjosne U., Kanneloning K., Halvorsen T. B., Smethurst H. B., Sagen E., Bjerve K. S. Screening for hemochromatosis: high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65,238 persons. Scand J Gastroenterol. 2001;**36**(10):1108-15.
65. Bassett M. L., Halliday J. W., Powell L. W. Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. Hepatology. 1986;**6**(1):24-9.
66. Sallie R. W., Reed W. D., Shilkin K. B. Confirmation of the efficacy of hepatic tissue iron index in differentiating genetic haemochromatosis from alcoholic liver disease complicated by alcoholic haemosiderosis. Gut. 1991;**32**(2):207-10.
67. Loréal O., Deugnier Y. M., Moirand R., Lauvin L., Guyader D., Jouanolle H., Turlin B., Lescoat G., Brissot P. Liver fibrosis in genetic hemochromatosis. Respective roles of iron and non-iron-related factors in 127 homozygous patients. J Hepatol. 1992;**16**(1-2):122-7.
68. Fletcher L. M., Dixon J. L., Purdie D. M., Powell L. W., Crawford D. H. G. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. Gastroentero. 2002;**122**(2):281-9.
69. Adams P. C. Is there a threshold of hepatic iron concentration that leads to cirrhosis in C282Y hemochromatosis? Am J Gastroenterol. 2001;**96**(2):567-9.
70. Olynyk J. K., Saint Pierre T. G., Britton R. S., Brunt E. M., Bacon B. R. Duration of hepatic iron exposure increases the risk of significant fibrosis in hereditary hemochromatosis: a new role for magnetic resonance imaging. Am J Gastroenterol. 2005;**100**(4):837-41.
71. Adams P. C., Deugnier Y. M., Moirand R., Brissot P. The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. Hepatology. 1997;**25**(1):162-6.
72. Wood M. J., Powell L. W., Dixon J. K., Ramm G. A. Clinical cofactors and hepatic fibrosis in hereditary hemochromatosis: The role of diabetes mellitus. Hepatology. 2012.
73. Adams P. C., Barton J. C. How I treat hemochromatosis. Blood. 2010;**116**(3):317-25.
74. Fielding J. Differential Ferrioxamine Test for Measuring Chelatable Body Iron. J Clin Pathol. 1965;**18**:88-97.
75. Barry M., Cartei G., Sherlock S. Differential ferrioxamine test in haemochromatosis and liver diseases. Gut. 1969;**10**(9):697-704.
76. Manet G., Bardou-Jacquet E., Perrin M., Morcet J., Sinteff J.-P., Lainé F., Moirand R., Deugnier Y. The iron reabsorption index: a new phenotypic and pathophysiological descriptor in HFE hemochromatosis. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2013;**25**(11):1321-9.
77. Guillygomarc'h A., Jacquelinet C., Moirand R., Quentin V., David V., Deugnier Y. M. Circadian variations of transferrin saturation levels in iron-overloaded patients: implications for the screening of C282Y-linked haemochromatosis. Br J Haematol. 2003;**120**(2):359-63.
78. Haskins D., Stevens A. R., Jr, Finch S., Finch C. A. Iron metabolism; iron stores in man as measured by phlebotomy. J Clin Invest. 1952;**31**(6):543-7.
79. Adams P. C. Factors affecting the rate of iron mobilization during venesection therapy for genetic hemochromatosis. Am J Hematol. 1998;**58**(1):16-9.
80. Olsson S. K., Lundvall O., Weinfeld A. Availability of iron stores built up by iron dextran as studied with desferrioxamine and phlebotomy. Acta Med Scand. 1972;**191**(1-2):49-56.

81. Hershko C., Link G., Konijn A. M., Cabantchik Z. I. Objectives and mechanism of iron chelation therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;**1054**:124-35.
82. Keberle H. The Biochemistry of Desferrioxamine and Its Relation to Iron Metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 1964;**119**:758-68.
83. Olynyk J. K., Luxon B. A., Britton R. S., Bacon B. R. Hepatic iron concentration in hereditary hemochromatosis does not saturate or accurately predict phlebotomy requirements. *Am J Gastroenterol.* 1998;**93**(3):346-50.
84. Mandelli C., Cesarini L., Piperno A., Fargion S., Fracanzani A. L., Barisani D., Conte D. Saturability of hepatic iron deposits in genetic hemochromatosis. *Hepatology.* 1992;**16**(4):956-9.
85. Phatak P. D., Barton J. C. Phlebotomy-mobilized iron as a surrogate for liver iron content in hemochromatosis patients. *Hematology.* 2003;**8**(6):429-32.
86. MacDonnell S. M., Hover A. R., Gloe D., Ou C. Y., Cogswell M. E., Grummer-Strawn L. M. Population-based screening for hemochromatosis using phenotypic and DNA testing among employees of health maintenance organizations in Springfield, Missouri. *Am J Med.* 1999;**107**(1):30-7.
87. Cook J. D., Skikne B. S., Lynch S. R., Reusser M. E. Estimates of iron sufficiency in the US population. *Blood.* 1986;**68**(3):726-31.
88. Shepherd J. A., Fan B., Lu Y., Marquez L., Salama K., Hwang J., Fung E. B. Dual-Energy X-ray Absorptiometry With Serum Ferritin Predicts Liver Iron Concentration and Changes in Concentration Better Than Ferritin Alone. *J Clin Densitom.* 2010.
89. Powell L. W., Dixon J. L., Ramm G. A., Purdie D. M., Lincoln D. J., Anderson G. J., Subramaniam V. N., Hewett D. G., Searle J. W., Fletcher L. M., Crawford D. H. G., Rodgers H., Allen K. J., Cavanaugh J. A., Bassett M. L. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch Intern Med.* 2006;**166**(3):294-301.
90. Adams P. C., Brissot P., Powell L. W., Pietrangelo A. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol.* 2000;**33**(3):485-504.
91. Jacobs E. M. G., Hendriks J. C. M., van Deursen C. T. B. M., Kreeftenberg H. G., de Vries R. A., Marx J. J. M., Stalenhoef A. F. H., Verbeek A. L. M., Swinkels D. W. Severity of iron overload of proband determines serum ferritin levels in families with HFE-related hemochromatosis: the HEmochromatosis FAMily Study. *J Hepatol.* 2009;**50**(1):174-83.
92. Brissot P., Ball S., Rofail D., Cannon H., Jin V. W. Hereditary hemochromatosis: patient experiences of the disease and phlebotomy treatment. *Transfusion.* 2011;**51**(6):1331-8.
93. référence role fibrosant du fer dont Powell 2005
94. BÜYÜKAŞIK N. Ş., NADİR I., AKIN F. E., ÇAKAL B., KAV T., ERSOY O., BÜYÜKAŞIK Y. Serum iron parameters in cirrhosis and chronic hepatitis: Detailed description. *Turk J Gastroenterol.* 2011;**22**(6):606-11.
95. Beaton M. D., Adams P. C. Assessment of silent liver fibrosis in hemochromatosis C282Y homozygotes with normal transaminase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;**6**(6):713-4.
96. Fargion S., Mandelli C., Piperno A., Cesana B., Fracanzani A. L., Fraquelli M., Bianchi P. A., Fiorelli G., Conte D. Survival and prognostic factors in 212 Italian patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology.* 1992;**15**(4):655-9.
97. Pugh R. N. H., Murray-Lyon I. M., Dawson J. L., Pietroni M. C., Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British Journal of Surgery.* 1973;**60**(8):646-9.
98. Fracanzani A. L., Conte D., Fraquelli M., Taioli E., Mattioli M., Losco A., Fargion S. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology.* 2001;**33**(3):647-51.
99. ElMBERG M., Hultcrantz R., Ekbom A., Brandt L., Olsson S. K., Olsson R., Lindgren S., Loof L., Stal P., Wallerstedt S., Almer S., Sandberg-Gertzen H., Askling J. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroentero.* 2003;**125**(6):1733-41.

100. Fargion S., Valenti L., Fracanzani A. L. Beyond hereditary hemochromatosis: New insights into the relationship between iron overload and chronic liver diseases. *Digestive and Liver Disease*. 2011;**43**(2):89–95.
101. Fracanzani A. L., Fargion S., Stazi M. A., Valenti L., Amoroso P., Cariani E., Sangiovanni A., Tommasini M., Rossini A., Bertelli C. G., Fatta E., Patriarca V., Brescianini S., Stroffolini T. Association between heterozygosity for HFE gene mutations and hepatitis viruses in hepatocellular carcinoma. *Blood Cells Mol Dis*. 2005;**35**(1):27-32.
102. Sulpice L., Rayar M., Boucher E., Pele F., Pracht M., Meunier B., Boudjema K. Intrahepatic cholangiocarcinoma: impact of genetic hemochromatosis on outcome and overall survival after surgical resection. *J Surg Res*. 2013;**180**(1):56-61.
103. Niederau C., Fischer R., Sonnenberg A., Stremmel W., Trampisch H. J., Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 1985;**313**(20):1256-62.
104. Gujja P., Rosing D. R., Tripodi D. J., Shizukuda Y. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. *J Am Coll Cardiol*. 2010;**56**(13):1001-12.
105. Carpenter J.-P., Grasso A. E., Porter J. B., Shah F., Dooley J. S., Pennell D. J. On myocardial siderosis and left ventricular dysfunction in hemochromatosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;**15**(1):24.
106. Shizukuda Y., Tripodi D. J., Zalos G., Bolan C. D., Yau Y. Y., Leitman S. F., Waclawiw M. A., Rosing D. R. Incidence of Cardiac Arrhythmias in Asymptomatic Hereditary Hemochromatosis Subjects With C282Y Homozygosity. *Am J Cardiol*. 2011.
107. Dabestani A., Child J. S., Henze E., Perloff J. K., Schon H., Figueroa W. G., Schelbert H. R., Thessomoon S. Primary hemochromatosis: anatomic and physiologic characteristics of the cardiac ventricles and their response to phlebotomy. *Am J Cardiol*. 1984;**54**(1):153-9.
108. Wallace D. F., Subramaniam V. N. Non-HFE haemochromatosis. *World J Gastroenterol*. 2007;**13**(35):4690-8.
109. Kolnagou A., Natsiopoulos K., Kleanthous M., Ioannou A., Kontoghiorghes G. J. Liver Iron and Serum Ferritin Levels are Misleading for Estimating Cardiac, Pancreatic, Splenic and Total Body Iron Load in Thalassemia Patients: Factors Influencing the Heterogenic Distribution of Excess Storage Iron in Organs as Identified by MRI T2*. *Toxicol Mech Methods*. 2012.
110. Olson L. J., Edwards W. D., MacCall J. T., Ilstrup D. M., Gersh B. J. Cardiac iron deposition in idiopathic hemochromatosis: histologic and analytic assessment of 14 hearts from autopsy. *J Am Coll Cardiol*. 1987;**10**(6):1239-43.
111. MacClain D. A., Abraham D., Rogers J., Brady R., Gault P., Ajioka R. S., Kushner J. P. High prevalence of abnormal glucose homeostasis secondary to decreased insulin secretion in individuals with hereditary haemochromatosis. *Diabetologia*. 2006;**49**(7):1661-9.
112. Stocks A. E., Powell L. W. Carbohydrate intolerance in idiopathic haemochromatosis and cirrhosis of the liver. *Q J Med*. 1973;**42**(168):733-49.
113. Buysschaert M., Paris I., Selvais P., Hermans M. P. Clinical aspects of diabetes secondary to idiopathic haemochromatosis in French-speaking Belgium. *Diabetes Metab*. 1997;**23**(4):308-13.
114. Crosby W. H. Hemochromatosis: Treatment to alleviate injury. *Archives of Internal Medicine*. 1986;**146**(10):1910-1.
115. Eliasson B. Cigarette smoking and diabetes. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2003;**45**(5):405-13.
116. Adams P. C. Serum ferritin levels and T2DM-are body iron stores elevated? *Nat Rev Endocrinol*. 2012.
117. Valenti L., Fracanzani A. L., Rossi V., Rampini C., Pulixi E., Varenna M., Fargion S., Sinigaglia L. The hand arthropathy of hereditary hemochromatosis is strongly associated with iron overload. *J Rheumatol*. 2008;**35**(1):153-8.
118. Carroll G. J., Breidahl W. H., Olynyk J. K. Characteristics of the arthropathy described in hereditary haemochromatosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011.
119. Sahinbegovic E., Dallos T., Aigner E., Axmann R., Manger B., Englbrecht M., Schoniger-Hekele M., Karonitsch T., Stamm T., Farkas M., Karger T., Stolz U., Keysser G., Datz C.,

- Schett G., Zwerina J. Musculoskeletal disease burden of hereditary hemochromatosis. *Arthritis Rheum.* 2010;**62**(12):3792-8.
120. Carlsson A. Hereditary hemochromatosis: a neglected diagnosis in orthopedics: a series of 7 patients with ankle arthritis, and a review of the literature. *Acta Orthop.* 2009;**80**(3):371-4.
121. Richette P., Ottaviani S., Vicaut E., Bardin T. Musculoskeletal Complications of Hereditary Hemochromatosis: A Case-Control Study. *The Journal of Rheumatology.* 2010;**37**(10):2145-50.
122. Wimalawansa S. M., Alsamkari R. Unusual presentation of hemochromatosis as isolated metacarpophalangeal joint osteoarthritis: a case report. *Hand (N Y).* 2011;**6**(3):329-32.
123. Sahinbegovic E., Dallos T., Aigner E., Axmann R., Engelbrecht M., Schoniger-Hekele M., Karonitsch T., Farkas M., Karger T., Willeit J., Stolzel U., Keysser G., Datz C., Kiechl S., Schett G., Zwerina J. Hereditary hemochromatosis as a risk factor for joint replacement surgery. *Am J Med.* 2010;**123**(7):659-62.
124. Wang Y., Gurrin L. C., Wluka A. E., Bertalli N. A., Osborne N. J., Delatycki M. B., Giles G. G., English D. R., Hopper J. L., Simpson J. A., Graves S., Allen K. J., Cicuttini F. M. HFE C282Y homozygosity is associated with an increased risk of total hip replacement for osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;**41**(6):872-8.
125. von Kempis J. Arthropathy in hereditary hemochromatosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;**13**(1):80-3.
126. Allen K. J., Gurrin L. C., Constantine C. C., Osborne N. J., Delatycki M. B., Nicoll A. J., McLaren C. E., Bahlo M., Nisselle A. E., Vulpe C. D., Anderson G. J., Southey M. C., Giles G. G., English D. R., Hopper J. L., Olynyk J. K., Powell L. W., Gertig D. M. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med.* 2008;**358**(3):221-30.
127. Elmgberg M., Hultcrantz R., Simard J. F., Carlsson A., Askling J. Increased risk of arthropathies and joint replacement surgery in patients with genetic hemochromatosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012.
128. Beutler E., Felitti V. J., Koziol J. A., Ho N. J., Gelbart T. Penetrance of 845G--> A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet.* 2002;**359**(9302):211-8.
129. Mitchell F. Bone: High body iron stores lead to bone loss. *Nat Rev Endocrinol.* 2012.
130. Pawlotsky Y., Le Dantec P., Moirand R., Guggenbuhl P., Jouanolle A. M., Catheline M., Meadeb J., Brissot P., Deugnier Y., Chales G. Elevated parathyroid hormone 44-68 and osteoarticular changes in patients with genetic hemochromatosis. *Arthritis Rheum.* 1999;**42**(4):799-806.
131. Kim B.-J., Ahn S. H., Bae S. J., Kim E. H., Lee S.-H., Kim H.-K., Choe J. W., Koh J.-M., Kim G. S. Iron overload accelerates bone loss in healthy postmenopausal women and middle-aged men: a 3-year retrospective longitudinal study. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2012:n/a-n/a.
132. Madani T. A. A., Bormanis J. Severe hereditary hemochromatotic cardiomyopathy responsive to small-volume venesections combined with deferoxamine. *Ann Saudi Med.* 1996;**16**(6):686-8.
133. Uitz P. M., Hartleb S., Schaefer S., Al-Fakhri N., Kann P. H. Pituitary Function in Patients with Hereditary Haemochromatosis. *Horm Metab Res.* 2012.
134. Asberg A., Hveem K., Kruger O., Bjerve K. S. Persons with screening-detected haemochromatosis: as healthy as the general population? *Scand J Gastroenterol.* 2002;**37**(6):719-24.
135. biblio effet cutané
136. Mohammad A., Carey J. J., Storan E., Scarry M., Coughlan R. J., Lee J. M. High Prevalence of Fibromyalgia in Patients with HFE-related Hereditary Hemochromatosis. *J Clin Gastroenterol.* 2012.
137. Mainous A. G. r., Knoll M. E., Everett C. J., Hulihan M. M., Grant A. M., Garrison C., Koenig G., Sayers C., Allen K. W. A national survey of hemochromatosis patients. *J Am Board Fam Med.* 2012;**25**(4):432-6.

138. MacDonnell S. M., Preston B. L., Jewell S. A., Barton J. C., Edwards C. Q., Adams P. C., Yip R. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *Am J Med.* 1999;**106**(6):619-24.
139. Ellervik C., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B. G. Risk of cancer by transferrin saturation levels and haemochromatosis genotype: population-based study and meta-analysis. *J Intern Med.* 2011.
140. Osborne N. J., Gurrin L. C., Allen K. J., Constantine C. C., Delatycki M. B., MacLaren C. E., Gertig D. M., Anderson G. J., Southey M. C., Olynyk J. K., Powell L. W., Hopper J. L., Giles G. G., English D. R. HFE C282Y homozygotes are at increased risk of breast and colorectal cancer. *Hepatology.* 2010;**51**(4):1311-8.
141. O'Doherty M. G., Abnet C. C., Murray L. J., Woodside J. V., Anderson L. A., Brockman J. D., Cantwell M. M. Iron intake and markers of iron status and risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Cancer Causes Control.* 2010.
142. Flaten T. P., Aaseth J., Andersen O., Kontoghiorghes G. J. Iron mobilization using chelation and phlebotomy. *J Trace Elem Med Biol.* 2012;**26**(2-3):127-30.
143. Pelucchi S., Mariani R., Calza S., Fracanzani A. L., Litta Modignani G., Bertola F., Busti F., Trombini P., Fraquelli M., Forni G. L., Girelli D., Fargion S., Specchia C., Piperno A. CYBRD1 as a modifier gene that modulates iron phenotype in HFEp.c282y homozygous patients. *Haematologica.* 2012.
144. Whitlock E. P., Garlitz B. A., Harris E. L., Beil T. L., Smith P. R. Screening for Hereditary Hemochromatosis: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine.* 2006;**145**(3):209-23.
145. Bulaj Z. J., Ajioka R. S., Phillips J. D., LaSalle B. A., Jorde L. B., Griffen L. M., Edwards C. Q., Kushner J. P. Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Engl J Med.* 2000;**343**(21):1529-35.
146. Edwards C. Q., Griffen L. M., Goldgar D., Drummond C., Skolnick M. H., Kushner J. P. Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med.* 1988;**318**(21):1355-62.
147. Niederau C., Fischer R., Purschel A., Stremmel W., Haussinger D., Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroentero.* 1996;**110**(4):1107-19.
148. Pedersen P., Milman N. Genetic screening for HFE hemochromatosis in 6,020 Danish men: penetrance of C282Y, H63D, and S65C variants. *Ann Hematol.* 2009;**88**(8):775-84.
149. Pietrangelo A. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *Journal of hepatology.* 2010;**53**(1):3-22.
150. Ajioka R. S., Kushner J. P. Clinical consequences of iron overload in hemochromatosis homozygotes. *Blood.* 2003;**101**(9):3351-3; discussion 4-8.
151. Yang Q., MacDonnell S. M., Khoury M. J., Cono J., Parrish R. G. Hemochromatosis-associated mortality in the United States from 1979 to 1992: an analysis of Multiple-Cause Mortality Data. *Ann Intern Med.* 1998;**129**(11):946-53.
152. MacCune C. A., Ravine D., Carter K., Jackson H. A., Hutton D., Hedderich J., Krawczak M., Worwood M. Iron loading and morbidity among relatives of HFE C282Y homozygotes identified either by population genetic testing or presenting as patients. *Gut.* 2006;**55**(4):554-62.
153. Cadet E., Capron D., Gallet M., Omanga-Leke M.-L., Boutignon H., Julier C., Robson K. J. H., Rochette J. Reverse cascade screening of newborns for hereditary haemochromatosis: a model for other late onset diseases? *J Med Genet.* 2005;**42**(5):390-5.
154. Beaton M. D., Guyader D., Deugnier Y. M., Moirand R., Chakrabarti S., Adams P. C. Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis. *Hepatology.* 2002;**36**(3):673-8.
155. Guyader D., Jacquelinet C., Moirand R., Turlin B., Mendler M. H., Chaperon J., David V., Brissot P., Adams P. C., Deugnier Y. M. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroentero.* 1998;**115**(4):929-36.
156. Falize L., Guillygomarc'h A., Perrin M., Laine F., Guyader D., Brissot P., Turlin B., Deugnier Y. M. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology.* 2006;**44**(2):472-7.

157. Crawford D. H. G., Fletcher L. M., Hubscher S. G., Stuart K. A., Gane E., Angus P. W., Jeffrey G. P., MacCaughan G. W., Kerlin P., Powell L. W., Elias E. E. Patient and graft survival after liver transplantation for hereditary hemochromatosis: Implications for pathogenesis. *Hepatology*. 2004;**39**(6):1655-62.
158. Zubizarreta E., Zapata E., Castiella A. Celiac disease and hemochromatosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;**20**(6):589.
159. Adams L. A., Angulo P., Abraham S. C., Torgerson H., Brandhagen D. J. The effect of the metabolic syndrome, hepatic steatosis and steatohepatitis on liver fibrosis in hereditary hemochromatosis. *Liver Int*. 2006;**26**(3):298-304.
160. Powell E. E., Ali A., Clouston A. D., Dixon J. L., Lincoln D. J., Purdie D. M., Fletcher L. M., Powell L. W., Jonsson J. R. Steatosis is a cofactor in liver injury in hemochromatosis. *Gastroentero*. 2005;**129**(6):1937-43.
161. Ruivard M., Lainé F., Ganz T., Olbina G., Westerman M., Nemeth E., Rambeau M., Mazur A., Gerbaud L., Tournilhac V., Abergel A., Philippe P., Deugnier Y., Coudray C. Iron absorption in dysmetabolic iron overload syndrome is decreased and correlates with increased plasma hepcidin. *Journal of hepatology*. 2009;**50**(6):1219-25.
162. Brasse-Lagnel C., Karim Z., Letteron P., Bekri S., Bado A., Beaumont C. Intestinal DMT1 Cotransporter Is Down-regulated by Hepcidin via Proteasome Internalization and Degradation. *Gastroentero*. 2011;**140**(4):1261-71.e1.
163. biblio à trouver role nafld et surcharge en fer voir BRUNT 1999
164. Ellervik C., Tybjaerg-Hansen A., Appleyard M., Ibsen H., Nordestgaard B. G. Haemochromatosis genotype and iron overload: association with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Intern Med*. 2010;**268**(3):252-64.
165. Zacharski L. R. Hemochromatosis, iron toxicity and disease. *J Intern Med*. 2010;**268**(3):246-8.
166. Meisamy S., Hines C. D., Hamilton G., Sirlin C. B., McKenzie C. A., Yu H., Brittain J. H., Reeder S. B. Quantification of hepatic steatosis with T1-independent, T2-corrected MR imaging with spectral modeling of fat: blinded comparison with MR spectroscopy. *Radiology*. 2011;**258**(3):767-75.
167. Tonan T., Fujimoto K., Qayyum A., Kawaguchi T., Kawaguchi A., Nakashima O., Okuda K., Hayabuchi N., Sata M. Quantification of Hepatic Iron Concentration in Chronic Viral Hepatitis: Usefulness of T2-weighted Single-Shot Spin-Echo Echo-Planar MR Imaging. *PLoS ONE*. 2012;**7**(3):e33868.
168. Boll D. T., Marin D., Redmon G. M., Zink S. I., Merkle E. M. Pilot study assessing differentiation of steatosis hepatitis, hepatic iron overload, and combined disease using two-point dixon MRI at 3 T: in vitro and in vivo results of a 2D decomposition technique. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;**194**(4):964-71.
169. Kühn J.-P., Hernando D., Muñoz del Rio A., Evert M., Kannengiesser S., Völzke H., Mensel B., Puls R., Hosten N., Reeder S. B. Effect of Multipeak Spectral Modeling of Fat for Liver Iron and Fat Quantification: Correlation of Biopsy with MR Imaging Results. *Radiology*. 2012.
170. Guyader D., Gandon Y., DEUGNIER Y., Jouanolle H., Loreal O., Simon M., Bourel M., Carsin M., Brissot P. Evaluation of computed tomography in the assessment of liver iron overload. A study of 46 cases of idiopathic hemochromatosis. *Gastroentero*. 1989;**97**(3):737-43.
171. Ropert M., Turlin B., Graham G. Drying methods affect the wet/dry weight ratio of liver tissue samples and impact liver iron content measurements. *Biolron*2005. p. P274.
172. Moirand R., Mendler M. H., Guillygomarc'h A., Brissot P., Deugnier Y. M. Non-alcoholic steatohepatitis with iron: part of insulin resistance-associated hepatic iron overload? *J Hepatol*. 2000;**33**(6):1024-6.
173. Desgrippes R., Lainé F., Morcet J., Perrin M., Manet G., Jezequel C., Bardou-Jacquet E., Ropert M., Deugnier Y. M. Decreased iron burden in overweight C282Y homozygous women: Putative role of increased hepcidin production. *Hepatology*. 2013;**57**(5):1784-92.

174. Dostalíkova-Cimburova M., Kratka K., Stránský J., Putová I., Cieslarová B., Horák J. Iron overload and HFE gene mutations in Czech patients with chronic liver diseases. *Dis Markers*. 2012;**32**(1):65-72.
175. Hayashi H., Piperno A., Tomosugi N., Hayashi K., Kimura F., Wakusawa S., Yano M., Tatsumi Y., Hattori A., Pelucchi S., Katano Y., Goto H. Patients with chronic hepatitis C may be more sensitive to iron hepatotoxicity than patients with HFE-hemochromatosis. *Intern Med*. 2010;**49**(22):2371-7.
176. Williams R. Cirrhosis with secondary siderosis or primary haemochromatosis. *Proc R Soc Med*. 1967;**60**(12):1255-7.
177. InVS. Connaissances, perceptions et attitudes vis-à-vis des hépatites virales B et C en France. Saint Maurice: InVS, DMI;2012 10/07/2012.
178. Piperno A., Fargion S., D'Alba R., Roffi L., Fracanzani A. L., Vecchi L., Failla M., Fiorelli G. Liver damage in Italian patients with hereditary hemochromatosis is highly influenced by hepatitis B and C virus infection. *J Hepatol*. 1992;**16**(3):364-8.
179. faire biblio de toutes les études longitudinales
180. Lazarescu A., Snively B. M., Adams P. C. Phenotype variation in C282Y homozygotes for the hemochromatosis gene. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;**3**(10):1043-6.
181. Block M., Moore G., Wasi P., Haiby G. Histogenesis of the Hepatic Lesion in Primary Hemochromatosis: With Consideration of the Pseudo-Iron Deficient State Produced by Phlebotomies. *Am J Pathol*. 1965;**47**:89-123.
182. Møller D. V., Pecini R., Gustafsson F., Hassager C., Hedley P., Jespersgaard C., Torp-Pedersen C., Christiansen M., Kober L. V. Hereditary hemochromatosis (HFE) genotypes in heart failure: relation to etiology and prognosis. *BMC Med Genet*. 2010;**11**:117.
183. Yamashita C., Adams P. C. Natural history of the C282Y homozygote for the hemochromatosis gene (HFE) with a normal serum ferritin level. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;**1**(5):388-91.
184. Beutler E., Felitti V. J., Gelbart T., Ho N. J. The effect of HFE genotypes on measurements of iron overload in patients attending a health appraisal clinic. *Ann Intern Med*. 2000;**133**(5):329-37.
185. Brissot P., Troadec M. B., Bardou-Jacquet E., Le Lan C., Jouanolle A. M., Deugnier Y. M., Loreal O. Current approach to hemochromatosis. *Blood Rev*. 2008;**22**(4):195-210.
186. MacDonnell S. M., Grindon A. J., Preston B. L., Barton J. C., Edwards C. Q., Adams P. C. A survey of phlebotomy among persons with hemochromatosis. *Transfusion*. 1999;**39**(6):651-6.
187. Ramakrishna R., Gupta S., Sarathy K., Bowen A. Phenotypic and Clinical Manifestations of Compound Heterozygous Genetic Haemochromatosis (CHGH) - a non invasive approach to clinical management. *Intern Med J*. 2012.
188. Powell L. W. Changing concepts in haemochromatosis. *Postgrad Med J*. 1970;**46**(534):200-9.
189. Weintraub L. R., Conrad M. E., Crosby W. H. The treatment of hemochromatosis by phlebotomy. *Med Clin North Am*. 1966;**50**(6):1579-90.
190. Crosby W. H. Hemochromatosis and venesection. *Br Med J*. 1969;**4**(5675):109-10.
191. Blumberg R. S., Chopra S., Ibrahim R., Crawford J., Farraye F. A., Zeldis J. B., Berman M. D. Primary hepatocellular carcinoma in idiopathic hemochromatosis after reversal of cirrhosis. *Gastroentero*. 1988;**95**(5):1399-402.
192. Olsson S. K., Ritter B., Lundin P. M. Liver affection in iron overload studied with serum ferritin and serum aminotransferases. *Acta Med Scand*. 1985;**217**(1):79-84.
193. Ramm G. A., Crawford D. H. G., Powell L. W., Walker N. I., Fletcher L. M., Halliday J. W. Hepatic stellate cell activation in genetic haemochromatosis. Lobular distribution, effect of increasing hepatic iron and response to phlebotomy. *J Hepatol*. 1997;**26**(3):584-92.
194. Williams R., Smith P. M., Spicer E. J., Barry M., Sherlock S. Venesection therapy in idiopathic haemochromatosis. An analysis of 40 treated and 18 untreated patients. *Q J Med*. 1969;**38**(149):1-16.

195. Sinniah R., Bell T. K. Radioiron absorption and utilization in idiopathic hemochromatosis using a marker. *Metabolism*. 1968;**17**(10):885-92.
196. Evans J. Treatment of heart failure in haemochromatosis. *Br Med J*. 1959;**1**(5129):1075-8.
197. Witte D. L., Crosby W. H., Edwards C. Q., Fairbanks V. F., Mitros F. A. Practice guideline development task force of the College of American Pathologists. Hereditary hemochromatosis. *Clin Chim Acta*. 1996;**245**(2):139-200.
198. Deugnier Y. M., Jouanolle A. M., Chaperon J., Moirand R., Pithois C., Meyer J.-F., Pouchard M., Lafraise B., Brigand A., Caserio-Schoenemann C., Mosser J., Adams P. C., Le Gall J. Y., David V. Gender-specific phenotypic expression and screening strategies in C282Y-linked haemochromatosis: a study of 9396 French people. *Br J Haematol*. 2002;**118**(4):1170-8.
199. Jouanolle A. M., Fergelot P., Raoul M. L., Gandon G., Roussey M., Deugnier Y. M., Feingold J., Le Gall J. Y., David V. Prevalence of the C282Y mutation in Brittany: penetrance of genetic hemochromatosis? *Ann Genet*. 1998;**41**(4):195-8.
200. Brissot P., Moirand R., Jouanolle A. M., Guyader D., Le Gall J. Y., DEUGNIER Y., David V. A genotypic study of 217 unrelated probands diagnosed as "genetic hemochromatosis" on "classical" phenotypic criteria. *J Hepatol*. 1999;**30**(4):588-93.
201. Adams P. C., Speechley M. R., Kertesz A. E. Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. *Gastroentero*. 1991;**101**(2):368-72.
202. Beaton M. D., Adams P. C. Prognostic factors and survival in patients with hereditary hemochromatosis and cirrhosis. *Can J Gastroenterol*. 2006;**20**(4):257-60.
203. Crooks C. J., West J., Solaymani-Dodaran M., Card T. R. The epidemiology of haemochromatosis: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;**29**(2):183-92.
204. ElMBERG M., Hultcrantz R., Ebrahim F., Olsson K. S., Lindgren S., Loof L., Stal P., Wallerstedt S., Almer S., Sandberg-Gertzen H., Ekborn A., Askling J. Increased mortality risk in patients with phenotypic hereditary hemochromatosis but not in their first-degree relatives. *Gastroentero*. 2009;**137**(4):1301-9.
205. Fracanzani A. L., Piperno A., Valenti L., Fraquelli M., Coletti S., Maraschi A., Consonni D., Coviello E., Conte D., Fargion S. Hemochromatosis in Italy in the last 30 years: role of genetic and acquired factors. *Hepatology*. 2010;**51**(2):501-10.
206. Milman N., Pedersen P., Steig T. á., Byg K. E., Graudal N., Fenger K. Clinically overt hereditary hemochromatosis in Denmark 1948-1985: epidemiology, factors of significance for long-term survival, and causes of death in 179 patients. *Annals of Hematology*. 2001;**80**(12):737-44.
207. Strohmeyer G., Niederau C., Stremmel W. Survival and causes of death in hemochromatosis. Observations in 163 patients. *Ann N Y Acad Sci*. 1988;**526**:245-57.
208. Wojcik J. P., Speechley M. R., Kertesz A. E., Chakrabarti S., Adams P. C. Natural history of C282Y homozygotes for hemochromatosis. *Can J Gastroenterol*. 2002;**16**(5):297-302.
209. Barton J. C., Clayborn Barton J., Acton R. T. Longer survival associated with HLA-A*03, B*14 among 212 hemochromatosis probands with HFE C282Y homozygosity and HLA-A and -B typing and haplotyping†. *European Journal of Haematology*. 2010:no-no.
210. Jacobs E. M. G., Hendriks J. C. M., Marx J. J. M., van Deursen C. T. B. M., Kreeftenberg H. G., de Vries R. A., Stalenhoef A. F. H., Verbeek A. L. M., Swinkels D. W. Morbidity and mortality in first-degree relatives of C282Y homozygous probands with clinically detected haemochromatosis compared with the general population: the Hemochromatosis FAMily Study (HEFAS). *The Netherlands journal of medicine*. 2007;**65**(11):425-33.
211. Ryan E., Byrnes V., Coughlan B., Flanagan A.-M., Barrett S., O'Keane J. C., Crowe J. Underdiagnosis of hereditary haemochromatosis: lack of presentation or penetration? *Gut*. 2002;**51**(1):108-12.
212. Poullis A., Moodie S. J., Maxwell J. D. Clinical haemochromatosis in HFE mutation carriers. *The Lancet*. 2002;**360**(9330):411-2.
213. Cox T., Rochette J., Camaschella C., Walker A., Robson K. Clinical haemochromatosis in HFE mutation carriers. *The Lancet*. 2002;**360**(9330):412.

214. Allen K. J., Warner B., Delatycki M. B. Clinical haemochromatosis in HFE mutation carriers. *The Lancet*. 2002;**360**(9330):412-3.
215. Tavill A. S. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology*. 2001;**33**(5):1321-8.
216. Adams P. C., Kertesz A. E., Valberg L. S. Rate of iron reaccumulation following iron depletion in hereditary hemochromatosis. Implications for venesection therapy. *J Clin Gastroenterol*. 1993;**16**(3):207-10.
217. Laurell C. B. The diurnal variation of the serum iron concentration. *Scand J Clin Lab Invest*. 1953;**5**(2):118-21.
218. Bardou-Jacquet E., Morcet J., Perrin M., Manet G., Guyader D., Moirand R., DEUGNIER Y. Survie et causes de décès dans une cohorte prospective de 1086 patients homozygotes C282Y HFE. In: AFEF, editor. 71ème journées de l'AFEF; 3 au 6 octobre 2012; Montpellier2012. p. 119.
219. Zacharski L. R., Shamayeva G., Chow B. K. Effect of controlled reduction of body iron stores on clinical outcomes in peripheral arterial disease. *American Heart Journal*. 2011;**162**(5):949-57.e1.
220. Munoz-Bravo C., Gutierrez-Bedmar M., Gomez-Aracena J., Garcia-Rodriguez A., Navajas J. F.-C. Iron: protector or risk factor for cardiovascular disease? Still controversial. *Nutrients*. 2013;**5**(7):2384-404.
221. Kim K. S., Son H. G., Hong N. S., Lee D. H. Associations of serum ferritin and transferrin % saturation with all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality: Third National Health and Nutrition Examination Survey follow-up study. *J Prev Med Public Health*. 2012;**45**(3):196-203.
222. Bomford A. B., Williams R. Long term results of venesection therapy in idiopathic haemochromatosis. *Q J Med*. 1976;**45**(180):611-23.
223. Cottrell G., Cot M., Mary J. Y. L'imputation multiple des données manquantes aléatoirement: concepts généraux et présentation d'une méthode Monte-Carlo. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2009;**57**(5):361-72.
224. Westin L. K. Receiver operating characteristic (ROC) analysis: Evaluating discriminance effects among decision support systems. In: Umea uo, editor. technical report. Umea: université de Umea; 2001. p. 26.
225. DeLong E. R., DeLong D. M., Clarke-Pearson D. L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;**44**(3):837-45.
226. Bandos A. I., Rockette H. E., Gur D. A conditional nonparametric test for comparing two areas under the ROC curves from a paired design1. *Academic Radiology*. 2005;**12**(3):291-7.
227. Sebastiani G. Serum biomarkers for the non-invasive diagnosis of liver fibrosis: the importance of being validated. *Clin Chem Lab Med*. 2012;**50**(4):595-7.
228. Morrison E. D., Brandhagen D. J., Phatak P. D., Barton J. C., Krawitt E. L., El-Serag H. B., Gordon S. C., Galan M. V., Tung B. Y., Ioannou G. N., Kowdley K. V. Serum Ferritin Level Predicts Advanced Hepatic Fibrosis among U.S. Patients with Phenotypic Hemochromatosis. *Annals of Internal Medicine*. 2003;**138**(8):627-33.
229. Bulow R., Mensel B., Meffert P., Hernando D., Evert M., Kuhn J.-P. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for staging liver fibrosis is less reliable in the presence of fat and iron. *Eur Radiol*. 2012.
230. Wai C.-T., Greenson J. K., Fontana R. J., Kalbfleisch J. D., Marrero J. A., Conjeevaram H. S., Lok A. S.-F. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;**38**(2):518-26.
231. Forns X., Ampurdanes S., Llovet J. M., Aponte J., Quinto L., Martinez-Bauer E., Bruguera M., Sanchez-Tapias J. M., Rodes J. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002;**36**(4 Pt 1):986-92.
232. Sterling R. K., Lissen E., Clumeck N., Sola R., Correa M. C., Montaner J., S. Sulkowski M., Torriani F. J., Dieterich D. T., Thomas D. L., Messinger D., Nelson M. Development of a

simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology. 2006;**43**(6):1317-25.

233. Koda M., Matunaga Y., Kawakami M., Kishimoto Y., Suou T., Murawaki Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2007;**45**(2):297-306.

Plus la référence "spéciale remerciement" :

"Der Krieg ist das Gebiet der Ungewißheit; drei Vierteile derjenigen Dinge, worauf das Handeln im Kriege gebaut wird, liegen im Nebel einer mehr oder weniger großen Ungewißheit. Hier ist es also zuerst, wo ein feiner, durchdringender Verstand in Anspruch genommen wird, um mit dem Takte seines Urteils die Wahrheit herauszufühlen."

– CARL VON CLAUSEWITZ: *Vom Kriege* 1829.

L'épidémiologie est une autre manière de faire la guerre.

ANNEXES

SOMMAIRE DES ANNEXES

SOMMAIRE DES ANNEXES	160
E ANNEXE 1 : ECRANS DE SAISIE LOGIFER.....	161
E.1 Module statut.....	161
E.2 Module génotype.....	161
E.3 Module expression	162
E.4 Module biologie	163
E.5 Module terrain.....	164
E.6 Module suivi bio	165
E.7 Module saignée	166
F ANNEXE 2 : DESCRIPTION DES DONNEES	167
G ANNEXE 3 : ANALYSES EN COMPOSANTES PRINCIPALES	176
G.1 ACP descriptive des paramètres de la surcharge en fer	176
G.2 ACP descriptive des états cliniques	177
G.3 ACP descriptive des facteurs d'exposition	188
G.4 ACP synthétique	197

E ANNEXE 1 : ECRANS DE SAISIE LOGIFER

Les noms ont été neutralisés par des dessins de faces.

E.1 Module statut

LOGIFER

Accueil Recherche News Nous contacter

Statut

Genétique Expression Biologie Terrain Suivi bio

Changer de patient

Enregistrer Annuler

N° probant direct: 108

Lien: (mere)

Père: [0]

Mère: [0]

Préciser (en clair)

Enregistrer Annuler

IDENTITE SUJET

MEDECIN TRAITANT

N° EF: 424

Prob. Racine: 108 / DAVID Francis

DIAGNOSTIC

Sélectionnez...

DATE DU DIAGNOSTIC: 01-01-1990

Age diag.: 61 ans et 6 mois

Commentaires

Dossier clos	oui	non	ND	AC	*	N° d'inclusion: []
PHRC HEPICIDE	oui	non	ND	AC	*	N° d'inclusion: []
PHRC DESATHFE	oui	non	ND	AC	*	N° d'inclusion: []
PHRC PANHFE	oui	non	ND	AC	*	N° d'inclusion: []
HFE surexprimé	oui	non	ND	AC	*	
Surcharge en fer (SF) inexpliquée avec saturation normale ou basse	oui	non	ND	AC	*	
Surcharge en fer (SF) inexpliquée avec saturation élevée	oui	non	ND	AC	*	
Surcharge en fer (SF) inexpliquée avec variants	oui	non	ND	AC	*	
Hyperferritinémie sans SF inexpliquée	oui	non	ND	AC	*	
Insuffisance en fer inexpliquée (anémie)	oui	non	ND	AC	*	

E.2 Module génotype

LOGIFER

Accueil Recherche News Nous contacter

Génétique

Statut Expression Biologie Terrain Suivi bio

Changer de patient

Enregistrer Annuler

Légende: ND = non disponible

genetique


HFE	C282Y	0	1	2	ND	AC	*
HFE	H63D	0	1	2	ND	AC	*
Hémojuvénine		0	1	2	ND	AC	*
Hémojuvénine		0	1	2	ND	AC	*
Hepcidine		0	1	2	ND	AC	*
Hepcidine		0	1	2	ND	AC	*
Récepteur TF2		0	1	2	ND	AC	*
Récepteur TF2		0	1	2	ND	AC	*
Céruloplasmine		0	1	2	ND	AC	*
Céruloplasmine		0	1	2	ND	AC	*
Ferroportine		0	1	2	ND	AC	*

Enregistrer Annuler

Status	Clinique	Expression	Biologie	Femmes	Suivi bio
Changer de patient					
Examen		Résultat			
Date examen	10-03-1957				
Fer sérique (12-525 µmol/l)	44				
Transferrine (2-3.6 g/l)	2.3				
CTF (42-67 µmol/l)	57.5				
Saturation TF (22-46 %)	75.5				
Ferritine (< 345 [75] µg/l)	555				
Génioplasmine (2.16-2.6 g/l)	0.3				
CDT (< 2.5%)					
CDT 2010 (< 1.7%)					
CK (20-171 u/l)					
ASAT (7-25 u/l)	14.7				
ALAT (7-45 u/l)	5				
Pala (100-260 u/l)	195				
GGT (7-55 u/l)	12				
Bil totale (5-17 µmol/l)					
Bil conjuguée (0-6 µmol/l)					
Bil libre (< 15 µmol/l)					
TP (70-120 %)	100				
Albumine (42-51 g/l)	45.5				
Alpha 1 globulines (1-3 g/l)	1.01				
Alpha 2 globulines (5-8 g/l)	3.59				
Bêta globulines (6-9 g/l)	5.77				
Gamma globulines (6-12 g/l)	12				
AFP (< 10 µg/l)					
Acide hyaluronique à jeun (???)					
Acide hyaluronique non à jeun (???)					
Glycémie (3.9-6.1 mmol/l)	5.20				
Urée (2.5-7.2 mmol/l)	5.7				
Créatinine (62-115 µmol/l)	79				
Ac. urique (200-420 µmol/l)	275				
Protides (60-80g/l)	51				
Calcium (2.10-2.55 mmol/l)	2.29				
Phosphore (0.8-1.6 mmol/l)	0.54				
Cholestérol T (4-6.2 mmol/l)					
Triglycérides (0.6-1.7 mmol/l)					
CholHDL (0.9-1.4 mmol/l)					
CholLDL (2.5-4.5 mmol/l)					
Examen		Résultat			
Glycémie T0 (3.9-6.1 mmol/l)	5.20				
Glycémie T2 (<7.7 mmol/l)	7.90				
Insulinémie T0 (< 20 µU/ml)					
Insulinémie T2 (ND - µU/ml)					
Hb A1c (4.6-6 %)					
Hématies (4.7-6.12 Téra/l)	4.49				
Hémoglobine (14-16 g/dl)	14.2				
Hématocrite (42-52 %)	41.9				
VGM (80-95 fl)	93.3				
Réticulocytes (20-120 Giga/l)					
Plaquettes (150-500 Giga/l)	427				
Leucocytes (4.6-10.6 Giga/l)	5.4				
CRP (< 5 mg/l)					
CRP-US (mg/l)					
AG HBe	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>				
Ac anti HBe	Positif <input type="radio"/> Négatif <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>				
Ac anti VHC	Positif <input type="radio"/> Négatif <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>				
TRAITEMENT ATTAQUE	oui <input checked="" type="radio"/> non <input type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>				
Résisté au SHF	oui <input checked="" type="radio"/> non <input type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>				
	Début	Fin			
Date	10-04-1957	01-05-1958			
Fer sérique (µmol/l)					
Transferrine (g/l)					
Saturation(%)					
Ferritine (µg/l)	555	5			
Hb (g/dl)	14.2	12.7			
Poids (kg)					
Nbre de saignées					
Nbre de g fer soustrait	5				
Obtention désaturation	oui <input checked="" type="radio"/> non <input type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>				
COMMENTAIRES					
commentaires	g_fer verif 4/11/08				

E.5 Module terrain

neg -

Statut	Génétique	Expression	Biologie	Immun	Suivi bio	Changer de patient	
--------	-----------	------------	----------	-------	-----------	--------------------	---

Légende : ND = non disponible ; AC = Données à compléter

terrain

Traitements		Femmes	
Transfusional (GR)	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>	Grossesses	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>
En cours :	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>	Nbre grossesses	<input type="text"/>
Martiel	oui <input checked="" type="radio"/> non <input type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>	Année première grossesse	<input type="text"/>
En cours :	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>	Année dernière grossesse	<input type="text"/>
Hormonal (homme)	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>	Contraception orale	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>
En cours :	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>	En cours :	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>
Antidiabétique	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>	Date de début	<input type="text" value="00-00-0000"/>
En cours :	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>	Date de fin	<input type="text" value="00-00-0000"/>
Antihypertenseur	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>	Nombre d'années	<input type="text"/>
En cours :	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>		
Hypolipédiant	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>	Stérilet	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>
En cours :	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>	En cours :	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>
Hypouricémiant	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>	Date de début	<input type="text" value="00-00-0000"/>
En cours :	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>	Date de fin	<input type="text" value="00-00-0000"/>
Antiarythmique	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>	Nombre d'années	<input type="text"/>
En cours :	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>		
Antiinflammatoire	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>	Ménopause	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>
En cours :	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>	Année	<input type="text"/>
Autres (en clair)	<input type="text" value="Supradine"/>	Traitement substitutif	<input type="text"/>
En cours :	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>		
DONS DE SANG	oui <input checked="" type="radio"/> non <input type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>	BIOMETRIE	
Date premier don	<input type="text" value="00-00-0000"/>	Poids (kg)	<input type="text" value="64"/>
Date dernier don	<input type="text" value="01-01-1997"/>	Taille (cm)	<input type="text" value="178"/>
Nombre total de dons	<input type="text"/>	Tour taille (cm)	<input type="text"/>
ALCOOL	Catégorie	Nbre de doses / jour	Tour de hanche (cm)
Actuel	regulier non excessif	1	PAG (mm Hg)
Passé	regulier non excessif		PAD (mm Hg)
Date de rupture	<input type="text" value="00-00-0000"/>		Poids maximum
Date de début	<input type="text" value="00-00-0000"/>		Année
TABAC	Catégorie	Nbre de cig. / jour	Kg
Actuel	non	0	Poids maximum antérieur
Passé	oui	40	
Date de rupture	<input type="text" value="01-01-1991"/>		Examen ophtalmologique
Date de début	<input type="text" value="01-01-1970"/>		oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>
			Cataracte
			oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>
			Cataracte familiale
			oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>
			Antécédents
			<input type="text" value="HLA A2 A3 B7 maré - 3 enfants"/>

E.6 Module suivi bio

Statut	Génétique	Expression	Biologie	Terrain	Suivi bio	Changer de patient
Date de suivi	00-00-0000					
Décès	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>					
Date de décès	00-00-0000					
Cause(s) du décès						
Traitement dépiéti						
Réalisation en SMF	oui <input checked="" type="radio"/> non <input type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>					
Maintien dépiéti	oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>					
Autres traitements actuels						
Transfusionnel (GR)	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>					
Martel	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>					
Hormonal	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>					
Anti-diabétique	oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>					
Anti-hypertenseur	oui <input checked="" type="radio"/> non <input type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>					
Hypérolipémiant	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>					
Hypéuricémiant	oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>					
Anti-arythmique	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>					
Anti-inflammatoire	oui <input type="radio"/> non <input checked="" type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>					
Autre	oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input type="radio"/>					
Préposer						
Bilan martial						
For adrique (12.5-25 µmol/l)						
Transferrine (2-3.5 g/l)						
CTP (45-57 µmol/l)						
Saturation Tf (25-45 %)	42.2					
Ferritine (< 343 [75] µg/l)	46					
Hémoglobine (14-18 g/dl)	15.2					
Femmes - depuis la date du diagnostic						
nbre de grossesses						
Pilule	oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input checked="" type="radio"/>					
Stérilet	oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input checked="" type="radio"/>					
Ménopaus	oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input checked="" type="radio"/>					
Année						
Traitement substitutif	oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input checked="" type="radio"/>					
Biométrie						
Poids(kg)	95					
Taille(cm)	178					
Tour de taille (cm)						
Tour de hanche (cm)						
PAS						
PAD						
Alcool/Tabac	Catégorie		Nbre de dose / jour			
ALCOOL	RNE					
TABAC	non		0			
Dépiétiage CHC						
Echo abdo	oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input checked="" type="radio"/>					
AFP (ng/ml)						
CHC	oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> ND <input type="radio"/> AC <input checked="" type="radio"/>					
COMMENTAIRES						
commentaire	tt d'entretien : 1 saignée / 3 mois depuis le 20/01/2004					
Enregistrer	Annuler					

[illegible]

F ANNEXE 2 : DESCRIPTION DES DONNEES

classe	variable	détail / commentaires	unité	type	présent	manquant	minimum#	0.5 centile\$	médiane	99 centile \$	maximum
auxiliaire	poids maximum: année		an	quantitatif	55	1780	1964	1964.8	2004	2009	2009
auxiliaire	poids début	pour 1151 traitements de désaturation	kg	quantitatif	28	1807	44	44.675	65.6	118.52	125
auxiliaire	poids fin	pour 1151 traitements de désaturation	kg	quantitatif	4	1831	53	53.158	67.75	78.79	79
auxiliaire	poids maximum		kg	quantitatif	89	1746	45	46.305	79.5	123.64	148
auxiliaire	tabac date début consommation		date	quantitatif	46	1789	1/1/53	14/6/53	31/12/76	2/7/04	1/1/09
clinique	traitement hormonal en cours		sans	qualitatif	618	1217	non	---	---	---	oui
auxiliaire	traitement hypolipidémiant		sans	qualitatif	988	847	non	---	---	---	oui
auxiliaire	traitement hypolipidémiant en cours		sans	qualitatif	985	840	non	---	---	---	oui
biométrie	acide urique		µmol/mL	quantitatif	591	1244	3.5	104	301	523	627
biométrie	alanine amino calé sur un seuil à 45		ui/L	quantitatif	1327	508	3	5	30	156	318
biométrie	albumine		g/L	quantitatif	588	1247	2.0	28.6	44.3	55.0	67.5
biométrie	alpha foetoprotéine		µg/L	quantitatif	448	1387	0	1	3	67	4132
biométrie	alpha1 globulines		g/L	quantitatif	569	1266	0.5	0.7	1.6	3.3	4.2
biométrie	alpha2 globulines		g/L	quantitatif	568	1267	2.7	3.4	6.3	10.3	12.4
biométrie	anticorps anti virus hépatite B		sans	qualitatif	509	1326	absent	---	---	---	présent
biométrie	anticorps anti virus hépatite C		sans	qualitatif	521	1314	absent	---	---	---	présent
biométrie	antigène virus hépatite B		sans	qualitatif	246	1589	absent	---	---	---	présent
biométrie	aspartate amino calé sur un seuil à 35		ui/L	quantitatif	1296	539	4	6	22	110	425
biométrie	beta globulines		g/L	quantitatif	568	1267	3.2	4.3	6.6	10.1	12.8
biométrie	bilirubine conjuguée		µmol/mL	quantitatif	302	1533	0.0	0.0	2.0	17.0	137.0
biométrie	bilirubine libre		µmol/mL	quantitatif	300	1535	1.0	1.5	9.0	35.1	65.0
biométrie	bilirubine totale		µmol/mL	quantitatif	365	1470	2.0	2.8	11.0	45.4	202.0
examen	biopsie		sans	qualitatif	1309	526	non	---	---	---	oui
biométrie	calcium		µmol/mL	quantitatif	560	1275	1.3	2.028	2.34	2.6123	2.92
biométrie	capacité totale de fixation du fer	exprimée en quantité de fer	µmol/mL	quantitatif	1461	374	10.0	22.5	45.8	75.0	470
biométrie	céruloplasmine		g/L	quantitatif	317	1518	0.02	0.14	0.28	0.63	0.70
biométrie	score de Child	calculé	sans	quantitatif	274	1561	5	5	5	9	13
biométrie	cholestérol hdl		µmol/mL	quantitatif	348	1487	0.49	0.69	1.42	2.74	2.98
biométrie	cholestérol ldl		µmol/mL	quantitatif	348	1487	0.90	1.05	3.10	5.35	8.00
biométrie	cholestérol total		µmol/mL	quantitatif	593	1242	1.70	2.72	5.09	7.71	10.92
biométrie	concentration corpusculaire	calculé	g/dL	quantitatif	999	836	230	316	340	363	514

classe	variable	détail / commentaires	unité	type	présent	manquant	minimum#	0.5 centile\$	médiane	99 centile \$	maximum
	moyenne en										
biométrie	concentration	pour 774 biopsies									
	hépatique en fer										
	biochimie		µmol/g	quantitatif	479	1356	11	13.878	287	761.5	989
biométrie	concentration	pour 630 IRM									
	hépatique en fer	réalisées									
	IRM*		µmol/g	quantitatif	557	1278	0.1	23.9	200	500	510
biométrie	concentration	calculé: valeur									
	hépatique en fer	biochimique, à défaut									
	référence	IRM	µmol/g	quantitatif	867	968	0.38335	17.63	263	676	989
biométrie	créatinine		µmol/mL	quantitatif	606	1229	13.4	46.0	78.0	138.6	294
biométrie	créatinine kinase		ui/L	quantitatif	241	1594	5.6	9.6	90	404	1134
biométrie	score de Falize	calculé	sans	quantitatif	35	1800	1.01563	1.6182	4.30168	24.836	98.361
biométrie	fer référence	calculé: au diagnostic									
		sinon au début du									
		traitement si moins de									
		6 mois d'écart	µmol/mL	quantitatif	1528	307	2	6	34	53	58
biométrie	fer sérique		µmol/mL	quantitatif	1522	313	2	6	34	53	58
biométrie	fer sérique début	pour 1151 traitements									
		de désaturation	µmol/mL	quantitatif	357	1478	8	10	33	49	52
biométrie	fer sérique fin	pour 1151 traitements									
		de désaturation	µmol/mL	quantitatif	306	1529	2	6	18	45	134
biométrie	ferritine début	pour 1151 traitements									
		de désaturation	µg/L	quantitatif	629	1206	46	59	683	6423	10835
biométrie	ferritine diagnostic		µg/L	quantitatif	1584	251	1	4	657	6960	17988
biométrie	ferritine fin	pour 1151 traitements									
		de désaturation	µg/L	quantitatif	553	1282	3	8	41	219	357
biométrie	ferritine référence	calculé: au diagnostic									
		sinon au début du									
		traitement si moins de									
		6 mois d'écart	µg/L	quantitatif	1592	243	1	4	660	6951	17988
biométrie	fibroscan	dont 753 fibroscans									
	élasticité	non réalisés	kPascal	quantitatif	91	1744	2.8	2.89	4.8	24.68	44.3
biométrie	fibrose	METAVIR pour 773									
	histologique	biopsies	sans	quantitatif	691	1144	0	0	1	4	4
biométrie	gamma										
	globulines		g/L	quantitatif	578	1257	4.1	4.6	9.2	20.9	28.4
biométrie	gamma glutamyl transferase		ui/L	quantitatif	1186	649	3	5	27	269	882
biométrie	glycémie		µmol/mL	quantitatif	739	1096	2.8	3.6	5.1	10.0	29.4
biométrie	glycémie delta	t2-t0	µmol/mL	quantitatif	315	1520	-3.1	-2.9	1.2	10.1	14.4

classe	variable	détail / commentaires	unité	type	présent	manquant	minimum#	0.5 centile\$	médiane	99 centile \$	maximum
biométrie	glycémie référence	calculé: au diagnostic sinon à T0 de l'HGPO	μmol/mL	quantitatif	1018	817	2.8	3.6	5.2	8.8	29.4
biométrie	glycémie t0	épreuve hyperglycémie provoquée	μmol/mL	quantitatif	490	1345	3.6	4.0	5.4	8.0	19.9
biométrie	glycémie t2heures	épreuve hyperglycémie provoquée	μmol/mL	quantitatif	417	1418	2.3	2.9	6.5	16.6	33.6
biométrie	gramme de fer soustrait	calculé avec 0.5 g/L	g	quantitatif	1082	753	0.2	0.3	4.3	26.1	68.0
biométrie	score de Guyader	calculé	%	quantitatif	1072	763	0.002	0.0025	0.03009	1	1
biométrie	hématies		tera/L	quantitatif	1013	822	2.69	3.03	4.45	5.48	6.22
biométrie	hématocrite		%	quantitatif	1009	828	28	31	42	51	59
biométrie	hémoglobine début	pour 1151 traitements de désaturation	g/dL	quantitatif	499	1336	4.7	11.3	14.1	16.8	19.0
biométrie	hémoglobine diagnostic		g/dL	quantitatif	1041	794	5.9	10.7	14.4	16.9	18.4
biométrie	hémoglobine fin	pour 1151 traitements de désaturation	g/dL	quantitatif	419	1416	8.6	9.5	13.2	16.8	17.5
biométrie	hémoglobine glyquée A1c		%	quantitatif	33	1802	3.8	3.9	5.4	35.3	44.0
biométrie	hémoglobine référence	calculé: au diagnostic sinon au début du traitement si moins de 6 mois d'écart	g/dL	quantitatif	1108	727	5.9	10.7	14.4	16.9	18.4
biométrie	insuline t0	épreuve hyperglycémie provoquée	μui/L	quantitatif	97	1738	1.7	1.748	5.5	25.196	29.9
biométrie	insuline t2 heures	épreuve hyperglycémie provoquée	μui/L	quantitatif	63	1772	2.7	2.855	31	224.58	281
biométrie	leucocytes		giga/L	quantitatif	846	989	1.20	2.76	6.40	13.06	85.00
biométrie	phosphatases alcaline		ui/L	quantitatif	639	1196	10	19	135	374	1212
biométrie	phosphore		μmol/mL	quantitatif	545	1290	0.39	0.61	1.07	1.61	2.03
biométrie	plaquettes		giga/L	quantitatif	861	974	9	68	236	427	768
biométrie	protéine C-réactive		mg/L	quantitatif	452	1383	0.2	0.2	3.0	39.4	261.2
biométrie	protides		g/L	quantitatif	615	1220	43.0	53.0	69.0	82.9	88.0
biométrie	réticulocytes		giga/L	quantitatif	202	1633	0.1	0.8	49.5	188.7	256.0
biométrie	saturation de la transferrine début	pour 1151 traitements de désaturation	%	quantitatif	343	1492	14	21	78	100	209
biométrie	saturation de la transferrine au diagnostic			quantitatif	1514	321	3	10	77	101	122
biométrie	saturation de la transferrine fin	pour 1151 traitements de désaturation	%	quantitatif	301	1534	6	8	36	88	100

classe	variable	détail / commentaires	unité	type	présent	manquant	minimum#	0.5 centile\$	médiane	99 centile \$	maximum
biométrie	saturation de la transferrine référence	calculé: au diagnostic sinon au début du traitement si moins de 6 mois d'écart	%	quantitatif	1520	315	3	10	77	101	122
biométrie	stéatose hépatique histologique	pour 772 biopsies	%	quantitatif	569	1266	0	0	0	60	99
biométrie	temps de prothrombine		%	quantitatif	518	1317	21	43	94	119	132
biométrie	teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine	calculé	pg	quantitatif	1009	826	21.9	27.2	32.2	37.8	49.3
biométrie	TIS* his 1	détail du calcul du TIS	sans	quantitatif	309	1526	0	2.54	9	12	12
biométrie	TIS* his 2	détail du calcul du TIS	sans	quantitatif	303	1532	0	0	6	9	12
biométrie	TIS* his 3	détail du calcul du TIS	sans	quantitatif	276	1559	0	0	6	9	9
biométrie	TIS* pb	détail du calcul du TIS	sans	quantitatif	152	1683	0	0	1.5	4	4
biométrie	TIS* pf	détail du calcul du TIS	sans	quantitatif	149	1686	0	0	0	4	4
biométrie	TIS* pv	détail du calcul du TIS	sans	quantitatif	148	1687	0	0	0	4	4
biométrie	TIS* sis 1	détail du calcul du TIS	sans	quantitatif	289	1546	0	0	2	4	9
biométrie	TIS* sis 2	détail du calcul du TIS	sans	quantitatif	254	1581	0	0	2	4	6
biométrie	TIS* sis 3	détail du calcul du TIS	sans	quantitatif	249	1586	0	0	2	4	6
biométrie	total iron score (TIS)	somme des TIS*, sur 774 biopsie	sans	quantitatif	345	1490	0	6	27	52.55	54
biométrie	transferrine		g/L	quantitatif	1461	374	0.4	0.9	1.8	3.0	18.8
biométrie	transferrine début	pour 1151 traitements de désaturation	g/L	quantitatif	321	1514	0.8	1.1	1.8	2.6	2.9
biométrie	transferrine déficiente en acide syalique	CDT	%	quantitatif	33	1802	0.7	0.7	1.9	142.6	206.0
biométrie	transferrine fin	pour 1151 traitements de désaturation	g/L	quantitatif	290	1545	1.1	1.2	2.2	4.1	11.9
biométrie	transferrine référence	calculé :au diagnostic sinon au début du traitement si moins de 6 mois d'écart	g/L	quantitatif	1472	363	0.4	0.9	1.8	3.0	18.8
biométrie	triglycerides		µmol/mL	quantitatif	582	1253	0.33	0.38	1.10	4.07	12.00
biométrie	urée		µmol/mL	quantitatif	583	1252	2.0	2.5	5.6	10.9	353.0
biométrie	volume globulaire calculé moyen		fL	quantitatif	1016	819	63	84	95	110	119
clinique	arthropathie atteinte axiale		sans	qualitatif	755	1080	non	---	---	---	oui
clinique	arthropathie autres articulation		sans	qualitatif	880	955	non	---	---	---	oui

classe	variable	détail / commentaires	unité	type	présent	manquant	minimum#	0.5 centile\$	médiane	99 centile \$	maximum
clinique	arthropathie cheville poignet		sans	qualitatif	883	952	non	---	---	---	oui
clinique	arthropathie genou hanche		sans	qualitatif	882	953	non	---	---	---	oui
clinique	arthropathie IPP MCP MTP£		sans	qualitatif	885	950	non	---	---	---	oui
clinique	arthropathie osteoporose		sans	qualitatif	683	1152	non	---	---	---	oui
clinique	ascite		sans	qualitatif	865	970	non	---	---	---	oui
clinique	asthenie chronique		sans	qualitatif	1385	450	non	---	---	---	oui
clinique	asthenie dégrée		sans	quantitatif	1154	681		0	0	0	2
clinique	cardio-myopathie	présence d'une des atteintes au moins	sans	qualitatif	1212	623	non	---	---	---	oui
clinique	diabète insulino dépendant		sans	qualitatif	1327	508	non	---	---	---	oui
clinique	diabète non insulino dépendant		sans	qualitatif	1329	506	non	---	---	---	oui
clinique	endoscopie gastrite par hypertension portale		sans	qualitatif	121	1714	non	---	---	---	oui
clinique	endoscopie varices oesophagiennes		sans	qualitatif	145	1690	non	---	---	---	oui
clinique	hemorragie digestive		sans	qualitatif	858	977	non	---	---	---	oui
clinique	hépatomégalie clinique		sans	qualitatif	1401	434	non	---	---	---	oui
clinique	hépatomégalie échographie		sans	qualitatif	1177	658	non	---	---	---	oui
clinique	hépatopathie	présence d'une des lésions au moins	sans	qualitatif	1448	387	non	---	---	---	oui
clinique	hyperéchogénicité hépatique		sans	quantitatif	413	1422		0	0	0	2
clinique	hyperglycémie a jeun		sans	qualitatif	989	846	non	---	---	---	oui
clinique	hypertension portale échographie		sans	qualitatif	483	1352	non	---	---	---	oui
clinique	hypogonadisme	présence d'une des bilans lésions au moins	sans	qualitatif	551	1284	non	---	---	---	oui
clinique	hypogonadisme clinique		sans	qualitatif	600	1235	non	---	---	---	oui
clinique	hypogonadisme fonctionnel		sans	qualitatif	434	1401	non	---	---	---	oui
clinique	ictère		sans	qualitatif	864	971	non	---	---	---	oui
clinique	insuffisance cardiaque		sans	qualitatif	882	953	non	---	---	---	oui
clinique	intolérance au glucose		sans	qualitatif	1239	596	non	---	---	---	oui
clinique	lésion tumorale hépatique échographie		sans	qualitatif	496	1339	non	---	---	---	oui
clinique	osteo-arthropathie		sans	qualitatif	1222	613	non	---	---	---	oui
clinique	peau	présence d'une des lésions au moins	sans	qualitatif	1162	673	non	---	---	---	oui
clinique	peau ichtyose		sans	qualitatif	778	1057	non	---	---	---	oui
clinique	peau koïlonychie		sans	qualitatif	927	908	non	---	---	---	oui
clinique	peau leuconychie		sans	qualitatif	925	910	non	---	---	---	oui
clinique	peau melanodermie		sans	qualitatif	1340	495	non	---	---	---	oui
clinique	pression artérielle diastolique		mm Hg	quantitatif	561	1274		50	54	80	120
clinique	pression artérielle systolique		mm Hg	quantitatif	565	1270		90	100	130	190

classe	variable	détail / commentaires	unité	type	présent	manquant	minimum#	0.5 centile\$	médiane	99 centile \$	maximum
clinique	stéatose à l'IRM	pour 630 IRM réalisés	sans	quantitatif	56	1779	0	0	0	2	3
clinique	traitement antiarythmique		sans	qualitatif	996	839	non	---	---	---	oui
clinique	traitement antiarythmique en cours		sans	qualitatif	995	840	non	---	---	---	oui
clinique	traitement antidiabétique		sans	qualitatif	1027	808	non	---	---	---	oui
clinique	traitement antidiabétique en cours		sans	qualitatif	1022	813	non	---	---	---	oui
clinique	traitement antihypertenseur		sans	qualitatif	1000	835	non	---	---	---	oui
clinique	traitement antihypertenseur en cours		sans	qualitatif	989	846	non	---	---	---	oui
clinique	traitement autres		sans	qualitatif	205	1631	non	---	---	---	oui
clinique	traitement autres en cours		sans	qualitatif	322	1513	non	---	---	---	oui
clinique	trouble du métabolisme du glucose	du présence d'une des atteintes au moins	sans	qualitatif	1257	578	non	---	---	---	oui
clinique	trouble rythme cardiaque		sans	qualitatif	884	953	non	---	---	---	oui
contexte	âge au début des saignées	pour 1151 traitements de désaturation	an	quantitatif	928	907	13.5	15.2	44.8	74.8	79.7
contexte	âge diagnostic		an	quantitatif	1804	31	5.9	12.3	44.3	75.3	83.5
contexte	code postal lieu naissance		sans	qualitatif	1833	2	---	---	---	---	---
contexte	date de naissance		date	quantitatif	1835	0	10/10/17	19/6/20	21/1/53	29/9/87	18/2/98
contexte	date diagnostic		date	quantitatif	1804	31	1/1/63	3/1/71	28/8/98	10/2/10	10/9/10
contexte	découverte	mode de découverte	sans	qualitatif	1835	0	---	---	---	---	---
contexte	pays natal		sans	qualitatif	1833	2	---	---	---	---	---
contexte	proband		sans	qualitatif	1835	0	non	---	---	---	oui
contexte	sexe		sans	qualitatif	1835	0	---	---	---	---	---
contexte	signe appel bilan systématique		sans	qualitatif	1696	139	---	---	---	---	---
contexte	signe appel découverte fortuite		sans	qualitatif	1711	124	non	---	---	---	oui
contexte	signe appel lié au fer		sans	qualitatif	1710	125	non	---	---	---	oui
contexte	signe appel lié au fer détail		sans	qualitatif	359	1476	---	---	---	---	---
contexte	signe appel non lié au fer		sans	qualitatif	1699	136	non	---	---	---	oui
évolution	cause décès	pour 125 décès	sans	qualitatif	15	1820	---	---	---	---	---
évolution	date décès	pour 125 décès	date	quantitatif	99	1736	29/8/93	20/5/94	13/4/04	22/8/09	16/2/10
évolution	décès	seuls les décédés sont notés	sans	qualitatif	125	1710	---	---	---	---	oui
interaction	traitement antiinflammatoire		sans	qualitatif	938	897	non	---	---	---	oui
interaction	traitement antiinflammatoire en cours		sans	qualitatif	929	906	non	---	---	---	oui
interaction	traitement hypouricémiant		sans	qualitatif	992	843	non	---	---	---	oui
interaction	traitement hypouricémiant en cours		sans	qualitatif	995	840	non	---	---	---	oui
interférence	âge corrigé	calculé, âge au diagnostic - durée cyclée, âge maximum de ménopause = 60	année	quantitatif	1804	31	5.9	12.3	28.3	69.9	79.5

classe	variable	détail / commentaires	unité	type	présent	manquant	minimum#	0.5 centile\$	médiane	99 centile \$	maximum
interférence	alcool consommation	actuelle	sans	qualitatif	1396	439	---	---	---	---	---
interférence	alcool consommation	pour 1396 renseignements, les 428 "abstinents" mis à 0#	10g/jour	quantitatif	749	1388	0.1	0.1	2.0	12.8	20.0
interférence	alcool consommation	passée	sans	qualitatif	583	1252	---	---	---	---	---
interférence	alcool consommation	pour 583 renseignements, les 189 "abstinents" mis à 0#	10g/jour	quantitatif	331	1505	0.1	0.1	2.0	20.3	55.0
interférence	alcool date début consommation	pour 933 consommateurs connus	date	quantitatif	4	1831	1/1/70	1/1/70	4/3/73	21/6/93	1/1/94
interférence	alcool date rupture	pour 48 ruptures déclarées	date	quantitatif	25	1810	1/1/77	24/7/78	1/1/01	1/1/10	1/1/10
interférence	année dernière grossesse	pour 389 femmes ayant eu une grossesse	an	quantitatif	282	1553	1948	1950	1982	2005	2009
interférence	année première grossesse	pour 389 femmes ayant eu une grossesse	an	quantitatif	285	1550	1937	1947	1977	2002	2006
interférence	contraception orale	pour 845 femmes	sans	qualitatif	359	1476	non	---	---	---	oui
interférence	contraception orale date début	pour 845 femmes	date	quantitatif	33	1802	1/1/70	25/6/70	1/1/88	22/1/05	1/2/05
interférence	contraception orale date fin	pour 845 femmes	date	quantitatif	12	1823	1/1/75	21/5/75	2/7/92	26/6/09	1/12/09
interférence	contraception orale en cours	pour 657 adultes non ménopausées	sans	qualitatif	228	1607	non	---	---	---	oui
interférence	contraception orale nb annees	pour 845 femmes	année	quantitatif	102	1733	0	0	10	27.277	27.33
interférence	date dernier don du sang	pour 259 donneurs	date	quantitatif	73	1762	1/1/58	30/1/59	1/1/90	12/4/08	1/1/09
interférence	date premier don du sang	pour 259 donneurs	date	quantitatif	58	1777	1/1/49	28/7/49	2/7/76	16/4/05	1/1/08
interférence	don du sang		sans	qualitatif	800	1035	non	---	---	---	oui
interférence	don du sang nombre	pour 259 donneurs	sans	quantitatif	208	1627	1	1	10	89.5	99
interférence	durée cycle	calculé de 13 ans à l'âge de ménopause pour 845 femmes	année	quantitatif	629	1206	0	0	27	44	47
interférence	grossesse	non pour 990 hommes	sans	qualitatif	1495	340	non	---	---	---	oui
interférence	grossesse	0 pour 990 hommes	sans	quantitatif	1486	349	0	0	0	5	11

classe	variable	détail / commentaires	unité	type	présent	manquant	minimum#	0.5 centile\$	médiane	99 centile \$	maximum
	nombre										
interférence	indice de masse corporelle		kg/m ²	quantitatif	1293	542	15.8	16.846	24.1	37.024	50.1
interférence	ménopause	dont 990 hommes non documentés	sans	qualitatif	454	1381	non	---	---	---	oui
interférence	ménopause date	pour 185 femmes ménopausées	an	quantitatif	140	1695	1956	1960.9	1992	2006	2009
interférence	ménopause traitement substitutif	pour 185 femmes ménopausées	sans	qualitatif	128	1707	non	---	---	---	oui
interférence	poids		kg	quantitatif	1339	496	37	42	68	108	129
interférence	stérilet	pour 845 femmes	sans	qualitatif	336	1499	non	---	---	---	oui
interférence	stérilet durée	pour 845 femmes	année	quantitatif	44	1791	0	0	5	28.32	30
interférence	stérilet en cours	pour 845 femmes	sans	qualitatif	146	1689	non	---	---	---	oui
interférence	tabac utilisateur actuel		sans	qualitatif	838	997	non	---	---	---	oui
interférence	tabac utilisateur passé		sans	qualitatif	611	1224	non	---	---	---	oui
interférence	tabac consommation actuelle	pour 270 fumeurs (non fumeurs mis à zéro)#	cigarette /jour	quantitatif	222	1613	0.5	0.6	10.0	50.0	60.0
interférence	tabac consommation passée	pour 276 fumeurs (non fumeurs mis à zéro)#	cigarette /jour	quantitatif	168	1667	0.2	0.3	15.0	60.0	80.0
interférence	tabac date de rupture	pour 133 ex-fumeurs	date	quantitatif	66	1769	1/1/60	28/4/60	1/1/92	8/5/09	1/1/10
interférence	tabac statut	calculé: fumeur, ex-fumeur déclaré, non fumeur, inconnu	sans	qualitatif	851	984	---	---	---	---	---
auxiliaire	taille		cm	quantitatif	1325	510	139	145	168	188	200
interférence	tour de hanche		cm	quantitatif	191	1644	72	78.65	97	123.5	146
interférence	tour de taille		cm	quantitatif	264	1571	56	59.315	88	123.11	200
clinique	traitement hormonal		sans	qualitatif	625	1210	non	---	---	---	oui
interférence	traitement martial		sans	qualitatif	969	866	non	---	---	---	oui
interférence	traitement martial en cours		sans	qualitatif	968	867	non	---	---	---	oui
interférence	traitement transfusionnel hématies		sans	qualitatif	976	859	non	---	---	---	oui
interférence	traitement transfusionnel hématies en cours		sans	qualitatif	992	843	non	---	---	---	oui
traitement	délai saignée	calculée, dont 80 sans valeur car non saignés	année	quantitatif	929	906	0.00	0.01	0.22	10.05	20.54
traitement	désaturation date début	pour 1151 traitements de désaturation	date	quantitatif	929	906	1/1/63	29/9/75	31/12/99	20/5/10	22/9/10
traitement	désaturation date fin	pour 1151 traitements de désaturation	date	quantitatif	778	1057	1/1/67	30/5/76	20/8/00	24/6/10	25/3/11

classe	variable	détail / commentaires	unité	type	présent	manquant	minimum#	0.5 centile\$	médiane	99 centile \$	maximum
traitement	désaturation	pour 1151 traitements									
	durée	de désaturation	jours	quantitatif	767	1068	13	20	267	1270	1745
traitement	désaturation	pour 1151 traitements									
	obtenue	de désaturation	sans	qualitatif	919	916	non	---	---	---	oui
traitement	nombre	de pour 781 traités et									
	saignées	désaturés + 65 non	sans	quantitatif	535	1300	2	2	20	93	132
traitement	saignée	dont relais exjade ou									
		sans traitement	sans	qualitatif	1436	399	non	---	---	---	oui
traitement	saignée en SMF@	d'attaque	sans	qualitatif	965	870	non	---	---	---	oui
traitement	saignée	pour 1402 traités									
	traitement initial		sans	qualitatif	1231	604	non	---	---	---	oui

G ANNEXE 3 : ANALYSES EN COMPOSANTES PRINCIPALES

Les tableaux sont les sorties du logiciel STATGRAPHIC plus 5.1 (statistical graphic corporation, Warrenton, Virginia, USA).

G.1 ACP descriptive des paramètres de la surcharge en fer

Variables sélectionnées

Variable	libellé	remarque
CHF à la biopsie	chf_biop	néant
CHF par IRM	chf_irm	néant
fer sérique en fin de traitement	fer_fin	néant
fer sérique au diagnostic	fer_ref	néant
ferritine sérique en fin de traitement	frt_fin	néant
ferritine sérique au diagnostic	frt_ref	néant
gramme de fer soustrait corrigé	gfer cor	néant
hémoglobine en fin de traitement	hb_fin	néant
hémoglobine au diagnostic	hb_ref	néant
saturation de la transferrine en fin de traitement	sat fin	néant
saturation de la transferrine au diagnostic	sat_ref	néant
teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine	tchm	néant
Total Iron Score	TIS	néant
transferrine sérique en fin de traitement	transf fin	néant
transferrine sérique au diagnostic	transf_ref	néant

Valeurs propres

Principal Components Analysis

Component Number	Eigenvalue	Percent of Variance	Cumulative Percentage
1	4.01747	26.783	26.783
2	2.32525	15.502	42.285
3	1.87398	12.493	54.778
4	1.33539	8.903	63.681
5	1.20035	8.002	71.683
6	0.983773	6.558	78.241
7	0.873478	5.823	84.065
8	0.637426	4.250	88.314
9	0.623594	4.157	92.471
10	0.404494	2.697	95.168
11	0.314172	2.094	97.262
12	0.165599	1.104	98.366
13	0.142718	0.951	99.318
14	0.0930651	0.620	99.938
15	0.00925448	0.062	100.000

Coefficient des variables centrées réduites dans la détermination des composantes.

Table of Component Weights

	Component 1	Component 2	Component 3	Component 4	Component 5	Component 6	Component 7	Component 8
TIS	0.421843	-0.0571507	-0.212473	0.112716	0.00728122	-0.121744	-0.0838936	-0.0064292
chf irm	0.365268	0.149547	-0.139159	0.0578308	0.11245	-0.0768811	-0.0421195	0.673512
chf biop	0.41979	-0.105314	-0.203073	0.116687	0.0749887	-0.023165	-0.147577	0.0193952
fer ref	0.208681	0.221042	0.391782	-0.426744	-0.215653	0.103207	-0.214522	0.000904628
fer fin	0.0758712	-0.453531	0.388322	-0.0753116	0.324219	-0.0938293	-0.138201	0.118364
transf ref	-0.141926	0.255485	0.116758	-0.212893	0.527857	-0.111501	-0.208901	-0.324077
transf fin	-0.00411659	0.431714	0.260752	-0.0321351	0.421368	-0.109682	0.00148452	0.320559
sat ref	0.302307	0.0322477	0.288	-0.317173	-0.429805	0.0713849	-0.196106	-0.014044
sat fin	0.083824	-0.587568	0.22853	-0.0207137	0.106222	-0.1298	-0.0975692	-0.0232077
frt ref	0.392551	0.131067	-0.0324877	-0.0105075	0.188302	0.00728189	0.148733	-0.302525
frt fin	0.0564818	-0.115219	0.0537604	0.0197026	0.247993	0.930147	0.113782	0.0998394
gfer cor	0.383039	0.0667794	-0.148657	0.0101427	0.170825	0.0532967	-0.0292067	-0.450617
hb ref	0.063292	0.271945	0.341628	0.501811	-0.225337	0.106603	0.0205321	-0.124512
hb fin	0.0846959	-0.0107237	0.437287	0.579087	0.0303185	-0.0960577	-0.000559964	-0.0580901
tchm	0.171289	-0.0426688	0.197981	-0.21774	0.0046407	-0.155597	0.881095	-0.00335144

	Component 9	Component 10	Component 11	Component 12	Component 13	Component 14	Component 15
TIS	-0.268621	-0.403908	-0.0759373	0.283609	0.323269	0.365196	-0.423802
chf irm	-0.170782	0.211394	-0.0573961	0.0660712	0.232954	-0.375393	0.266187
chf biop	-0.200238	0.231017	0.192705	-0.402808	-0.617347	0.223914	-0.0735366
fer ref	-0.0455271	0.0983386	0.0360474	-0.512192	0.390172	0.187432	-0.0778654
fer fin	0.123494	-0.165653	0.116063	-0.0806378	-0.0588808	-0.459423	-0.455911
transf ref	-0.575351	0.185649	-0.0958445	0.182784	-0.0346312	-0.0740883	0.0334647
transf fin	0.358907	-0.297766	0.176819	0.0974382	-0.212961	0.376359	0.0836945
sat ref	0.0351627	0.0556065	-0.0782776	0.57399	-0.384885	-0.0744988	0.0440324
sat fin	-0.110014	-0.167635	-0.0255961	0.000453432	0.105516	0.276543	0.65454
frt ref	0.270307	-0.190626	-0.683152	-0.206241	-0.0904947	-0.189379	0.125365
frt fin	-0.0851904	0.0175204	-0.0376679	0.0968856	0.0161386	0.107198	-0.0233639
gfer cor	0.324734	0.131376	0.569874	0.154188	0.251654	-0.168395	0.166617
hb ref	-0.342974	-0.435553	0.205576	-0.132304	-0.0815994	-0.276952	0.158072
hb fin	0.133968	0.54351	-0.192407	0.133458	0.137813	0.214379	-0.139629
tchm	-0.216152	0.0913973	0.140166	0.0269007	-0.0340333	0.0428796	-0.0567319

For example, the first principal component C1 has the equation

C1=

0.421843*TIS + 0.365268*chf_irm + 0.41979*chf_biop + 0.208681*fer_ref + 0.0758712*fer_fin - 0.141926*transf_ref - 0.00411659*transf_fin + 0.302307*sat_ref + 0.083824*sat_fin + 0.392551*frt_ref + 0.0564818*frt_fin + 0.383039*gfer_cor + 0.063292*hb_ref + 0.0846959*hb_fin + 0.171289*tchm

(après centrage et réduction des valeurs mesurées de chaque variable).

G.2 ACP descriptive des états cliniques

Variables sélectionnées

Variable	libellé	remarque
atteinte ostéoarticulaire	arthMQ	MQ= codé 1 si manquant et 0 si présent ou absent.
	arthOUI	
ascite	ascOUI	Oui= codé 1 si présent et 0 si absent ou manquant
asthénie	asthMQ	
	asthOUI	
atteinte du squelette axial	axiMQ	
	axiOUI	
atteinte cardiaque	cardMQ	
	cardOUI	
atteinte des chevilles ou des poignets	chevMQ	
	chevOUI	

Variable	libellé	remarque
diabète de type 1	diab1MQ	
	diab1OUI	
diabète de type 2	diab2MQ	
	diab2OUI	
hyper-échogénicité	echMQ	
	echOUI	
gastrite d'hypertension portale	gastMQ	
	gastOUI	
atteinte du genou	genMQ	
	genOUI	
modification du métabolisme glucidique	glucMQ	
	glucOUI	
hypo gonadisme clinique ou fonctionnel	gonadMQ	
	gonadOUI	
hémorragie digestive	hemorOUI	
atteinte hépatique	hepMQ	
	hepOUI	
hypertension portale	htpMQ	
	htpOUI	
hyperglycémie à jeun	hyperMQ	
	hyperOUI	
ichtyose cutanée	icthMQ	
	icthOUI	
ictère	ictOUI	
insuffisance cardiaque	insufMQ	
	insufOUI	
intolérance au glucose	intoMQ	
	intoOUI	
atteinte des articulations phalangiennes	IPPMq	
	IPPoui	
koïlonychie	koilMQ	
	koilOUI	
leuconychie	leucoMQ	
	leucoOUI	
hépatomégalie clinique	megclinMQ	
	megclinOUI	
hépatomégalie à l'échographie	megechMQ	
	megechOUI	
mélanodermie	melanoMQ	
	melanoOUI	
ostéoporose	osteMQ	
	osteOUI	
atteinte osteo-articulaire	ostMQ	
	ostOUI	
atteinte de la peau ou des phanères	peauMQ	
	peauOUI	
trouble du rythme cardiaque	rythMQ	
	rythOUI	
tumeur à l'échographie hépatique	tumMQ	
	tumOUI	
varices oesophagienne	voMQ	
	voOUI	
probant	prob	probant = 1 sinon 0

Valeurs propres

Component Number	Eigenvalue	Percent Variance	Cumul Perce
1	3.73984	43.529	43.
2	0.755428	8.793	52.
3	0.438366	5.102	57.
4	0.380995	4.434	61.
5	0.339546	3.952	65.
6	0.285675	3.325	69.
7	0.209051	2.433	71.
8	0.182939	2.129	73.
9	0.173671	2.021	75.
10	0.156549	1.822	77.
11	0.155171	1.806	79.
12	0.146894	1.710	81.
13	0.14371	1.673	82.
14	0.12688	1.477	84.
15	0.111913	1.303	85.
16	0.0878291	1.022	86.
17	0.0823643	0.959	87.
18	0.072118	0.839	88.
19	0.0670599	0.781	89.
20	0.0596203	0.694	89.
21	0.0551766	0.642	90.
22	0.0501009	0.583	91.
23	0.0487635	0.568	91.
24	0.0456037	0.531	92.
25	0.0446914	0.520	92.
26	0.0442398	0.515	93.
27	0.0405919	0.472	93.
28	0.0385841	0.449	94.
29	0.0364329	0.424	94.
30	0.035124	0.409	94.
31	0.0339791	0.395	95.
32	0.033334	0.388	95.
33	0.030163	0.351	96.
34	0.0288113	0.335	96.
35	0.0279693	0.326	96.
36	0.0256908	0.299	97.
37	0.0241697	0.281	97.
38	0.0228274	0.266	97.
39	0.0222401	0.259	97.
40	0.0209834	0.244	98.
41	0.018449	0.215	98.
42	0.0181889	0.212	98.
43	0.0161986	0.189	98.
44	0.0147118	0.171	98.
45	0.0125511	0.146	98.
46	0.0112903	0.131	99.
47	0.0106004	0.123	99.
48	0.00913512	0.106	99.
49	0.00772074	0.090	99.
50	0.00706964	0.082	99.
51	0.00591491	0.069	99.
52	0.00533227	0.062	99.
53	0.00462674	0.054	99.
54	0.00380946	0.044	99.
55	0.0037562	0.044	99.
56	0.0033724	0.039	99.
57	0.0023594	0.027	99.
58	0.00228091	0.027	99.
59	0.00203373	0.024	99.
60	0.00188626	0.022	99.
61	0.00143982	0.017	99.
62	0.00142427	0.017	99.
63	0.001268	0.015	99.
64	0.00112735	0.013	100.

Coefficient des variables dans la détermination des composantes.

	Component 1	Component 2	Component 3	Component 4	Component 5	Component 6	Component 7	Component 8
prob	0.0610656	0.172582	0.0869711	-0.0164708	-0.0924004	-0.253406	0.243376	-0.471794
asthOUI	0.0644096	0.157803	0.0571806	-0.0888173	-0.157662	-0.317101	-0.00899136	-0.476621
asthMQ	-0.138482	-0.184844	0.0999686	-0.0614065	0.299579	0.151304	-0.162463	-0.0590998
peauOUI	0.0642615	0.350551	0.261151	-0.143893	-0.0856778	0.348057	-0.275902	-0.0647148
peauMQ	-0.195449	-0.159217	-0.0974793	0.0463245	0.108884	-0.142236	0.0438365	-0.0620059
ostOUI	0.0714895	0.119331	0.132165	-0.121645	0.038495	-0.484556	-0.452594	0.235267
ostMQ	-0.192641	-0.110798	0.0262746	0.0263076	0.109544	0.156109	-0.0259677	-0.210572
gonadOUI	0.0112081	0.0748511	0.0578582	-0.0388731	0.074306	-0.00598267	0.0508084	0.0671487
gonadMQ	-0.114257	-0.0674766	-0.150482	-0.0675561	-0.186004	-0.0919949	-0.258902	-0.411605
glucOUI	0.0150416	0.221079	-0.091691	-0.0322098	0.242143	-0.0674457	0.0773426	-0.0449138
glucMQ	-0.185226	-0.0790091	0.110756	-0.0412395	-0.197347	0.0169585	0.0196509	-0.103833
cardOUI	0.00502347	0.0382535	0.017153	-0.0203752	0.0323495	-0.0317604	-0.00303411	0.00719649
cardMQ	-0.196218	-0.0929067	0.0308383	0.0143336	0.0760413	0.127311	-0.0778077	-0.151305
hepOUI	0.0347727	0.244985	0.221152	-0.15156	0.295265	-0.0838041	0.332963	0.033684
hepMQ	-0.128076	-0.136824	0.0189804	-0.00645733	-0.00898585	0.00706806	-0.0946828	-0.055799
megclinOUI	0.0158229	0.194922	0.140937	-0.13931	0.167209	-0.031523	0.250952	0.0144073
megclinMQ	-0.141122	-0.201742	0.111001	-0.0999316	0.295661	0.0429529	-0.177951	-0.102253
ascOUI	0.00113091	0.00204666	0.00202188	-0.00219598	0.00562058	-0.00121804	0.0153031	-0.00325443
ictOUI	0.00144283	0.00286336	0.0050072	0.00145964	0.00492411	0.00266223	0.0114913	-0.00228099
hemorOUI	0.00129914	-0.000424985	0.00172499	0.00129491	0.00396405	-0.000817686	0.00997167	-0.00335119
echOUI	0.0307805	0.00495222	0.0650887	0.0726102	0.0666324	-0.0459717	0.0798348	0.0142045
echMQ	-0.0791094	0.00100723	-0.186874	-0.382483	-0.0623899	-0.0174491	0.113689	0.102186
megechOUI	0.0317018	0.0312604	0.101641	0.0609023	0.0909919	-0.0397921	0.0885228	0.0352207
megechMQ	-0.154969	0.00211248	0.146514	-0.3283	0.372519	0.0372571	0.0208428	-0.120019
htpOUI	0.00133378	0.0048004	0.0119055	0.0103334	0.00924103	-0.00556333	0.0119111	0.0072017
htpMQ	-0.120946	0.00927748	-0.258365	-0.479671	-0.133436	0.0321508	0.0470417	0.111842
tumOUI	-0.000026971	0.000598723	0.00960709	0.00625562	0.0133053	-0.00610991	0.0211667	-0.00382992
tumMQ	-0.121625	0.0178957	-0.260526	-0.473762	-0.135257	0.0232776	0.0280674	0.127886
voOUI	0.00250483	0.00712492	0.018388	0.00368003	0.0173927	-0.0149737	0.0152579	0.0101088
voMQ	-0.0308744	-0.027115	-0.0743551	-0.0670122	-0.0742833	0.017231	-0.0631691	-0.0339896
gastOUI	0.00246399	0.0070455	0.0126048	0.0122966	0.0123848	-0.00548985	0.0193282	0.00563728
gastMQ	-0.0280089	-0.0195045	-0.0657921	-0.0466823	-0.0655815	-0.0181891	-0.0675094	-0.0236719
melanoOUI	0.0542708	0.345675	0.245952	-0.154841	-0.0821406	0.329635	-0.248004	-0.105298
leucoOUI	0.0115514	0.0199748	0.0375622	-0.00130208	-0.00738112	0.036506	-0.0403575	0.0171969
koiLOUI	0.0109088	0.0322931	0.0570829	0.0226408	0.00243322	0.0327614	-0.0465037	0.0658259
icthOUI	0.0102995	0.0253186	0.0365794	0.00807463	0.000728578	0.042916	-0.0609535	0.0258769
melanoMQ	-0.151083	-0.188099	0.0517182	0.00383075	0.295195	-0.0561948	-0.112359	-0.00225368
leucoMQ	-0.229202	0.0912594	-0.0911632	0.0167531	0.0691336	-0.140108	0.012858	-0.048028
koiLMQ	-0.230444	0.0901428	-0.0899005	0.0160391	0.0699155	-0.135609	0.0219403	-0.044868
icthMQ	-0.208588	0.102295	-0.00909888	0.0417315	0.0204266	-0.209613	0.054726	0.0737364
hyperOUI	0.00263313	0.0190633	-0.00534626	-0.00394458	0.0294333	-0.0158808	0.0203507	0.00221534
intolOUI	0.00642659	0.137123	-0.0822075	0.0157809	0.102653	-0.0199526	0.0189288	-0.0363527
diablOUI	0.00303919	0.0234278	-0.00469247	-0.0181503	0.0407322	-0.00333881	0.0130891	-0.0179577
diab2OUI	0.00497125	0.0373443	-0.00940443	-0.0219555	0.0655365	-0.0173707	0.0114253	-0.00706757
hyperMQ	-0.197545	-0.0731988	0.221314	0.0394945	-0.246031	-0.0417003	-0.0295209	0.129672
intolMQ	-0.151892	-0.15123	0.390902	-0.0569936	-0.200063	-0.0788085	0.14731	0.101901
diablMQ	-0.161356	-0.146429	0.320912	-0.102904	-0.175229	-0.0292906	0.145284	0.0403105
diab2MQ	-0.161586	-0.145527	0.319964	-0.102125	-0.176544	-0.0245561	0.148995	0.0436955
rythOUI	0.00351177	0.00146899	0.00822011	-0.0138675	0.006872	-0.011235	-0.0158855	0.00214195
insufOUI	0.00435163	0.00373067	0.0119448	-0.00142635	0.014262	-0.0132497	-0.000966871	0.00999938
rythMQ	-0.226008	0.164277	-0.0280462	0.0703844	-0.00757262	0.0121186	-0.0617328	0.0529589
insufMQ	-0.227486	0.163481	-0.0255168	0.0714913	-0.00519496	0.00936028	-0.0626636	0.059857
IPPoui	0.046987	-0.00234817	0.0965892	-0.0756058	0.0489078	-0.270044	-0.240225	0.0866378
chevOUI	0.0276614	0.00263603	0.0549503	-0.0437632	0.0345193	-0.14094	-0.150856	0.0272424
genOUI	0.0320319	0.000330892	0.0606781	-0.0421287	0.0357088	-0.169053	-0.155846	0.0752145
arthOUI	0.023201	-0.00597694	0.0397939	-0.0170191	0.00944832	-0.112767	-0.138746	0.0534817
axiOUI	0.0158647	-0.00499522	0.0194058	-0.0163534	0.00530464	-0.0587129	-0.089637	0.0114785
osteOUI	0.00409522	-0.000363323	0.00382074	-0.00667547	-0.00201516	-0.00620342	-0.0220292	0.00127412
IPPmq	-0.234977	0.168895	-0.0657227	0.116721	-0.0172335	0.0516201	-0.00732529	0.0105747
chevMQ	-0.235594	0.168869	-0.0671027	0.116564	-0.0138879	0.0428907	-0.00989298	0.0179166
genMQ	-0.234821	0.167742	-0.0655105	0.112221	-0.0138965	0.048559	-0.0122549	0.013325
arthMQ	-0.234738	0.168179	-0.0634232	0.115111	-0.0155584	0.040305	-0.0120504	0.0132514
axiMQ	-0.212032	0.169269	0.00529494	0.140307	-0.0539485	-0.0534386	0.00505794	0.130858
osteMQ	-0.194383	0.170813	0.035141	0.128641	-0.0442091	-0.0746157	-0.0147796	0.13501

	Component 9	Component 10	Component 11	Component 12	Component 13	Component 14	Component 15	Component 16
prob	-0.46975	-0.223042	0.358068	-0.329954	-0.0613268	-0.249613	0.043517	0.130068
asthOUI	0.549061	0.390894	-0.112463	-0.177298	-0.214975	0.158345	-0.00529674	0.0367283
asthMQ	-0.05491	-0.0198931	-0.0135262	-0.159364	-0.0112263	-0.128408	0.0883353	0.161634
peauOUI	-0.0731309	0.00466846	0.00221446	-0.0773067	0.110729	0.134808	0.0376564	-0.002477
peauMQ	-0.1625	0.0435668	-0.143605	0.058461	-0.124689	0.170387	-0.123465	-0.0803258
ostOUI	-0.0392237	-0.0774444	0.0838799	0.122761	-0.142261	-0.112981	-0.0509809	-0.121784
ostMQ	-0.0724024	0.0634144	-0.122457	0.0439141	-0.244538	0.110839	-0.0602976	0.20345
gonadOUI	0.0216141	0.0377929	0.0591822	-0.0516239	-0.106596	0.111942	-0.0246087	-0.0246478
gonadMQ	-0.0556761	-0.165651	-0.424108	0.36111	0.307485	-0.298538	0.208173	0.0976402
glucOUI	0.104339	-0.486089	-0.242855	-0.028223	-0.0310313	0.234786	-0.078902	0.0503269
glucMQ	-0.163368	0.115757	0.112361	0.327346	-0.0383919	0.113667	-0.0473103	-0.251464
cardOUI	-0.00995974	-0.0172538	0.00472684	-0.0394586	0.0130499	0.00171339	0.00939279	-0.0895793
cardMQ	-0.120388	0.0280644	0.02841	0.207845	-0.301909	0.130611	-0.0906951	0.314287
hepOUI	-0.0534863	0.166112	-0.0431874	0.311712	0.00630474	-0.166935	-0.0716613	0.00660549
hepMQ	-0.180594	-0.162447	0.0769662	-0.0286545	-0.207595	0.369206	-0.0646851	-0.484798
megclinOUI	-0.0620942	0.0786037	-0.09641	0.227985	-0.00218579	-0.0124403	-0.00427239	-0.0244833
megclinMQ	0.0438779	0.030493	0.00181858	-0.1776	-0.0121378	-0.0327687	0.0226242	-0.0464317
ascOUI	-0.000508574	0.00307328	-0.00576106	0.00260822	-0.00282804	0.00733933	0.00681391	0.0112791
ictOUI	-0.00231259	0.00225692	-0.00876874	0.00432699	0.00108225	0.0123104	-0.0040517	0.0139974
hemorOUI	-0.00297189	0.00251815	-0.0029914	0.00193561	0.00397304	0.0018862	0.000600505	0.00240424
echOUI	-0.0301843	0.0514914	-0.0617649	0.0315936	-0.0104244	0.151187	0.045043	0.241759
echMQ	-0.0452659	0.0483172	-0.00995466	-0.0466112	-0.0946057	0.117594	0.140751	0.225344
megechOUI	-0.0975269	0.0210084	-0.0964724	0.0797966	-0.0302716	0.164743	0.0519695	0.209045
megechMQ	0.0384725	0.10174	-0.0484246	0.0176451	0.0251272	-0.277846	-0.128084	-0.253083
htpOUI	-0.00821278	0.0134198	-0.0104499	-0.00041569	-0.00332096	0.00652528	0.0385091	0.00531129
htpMQ	-0.0358862	-0.00521118	0.00854687	-0.0809109	-0.0766852	-0.0132941	0.072177	0.0101548
tumOUI	-0.00774093	0.00668007	-0.00749768	0.0126905	0.00670301	-0.0125249	0.0118252	0.0218444
tumMQ	-0.0366001	-0.0194672	0.0000630524	-0.106415	-0.0793807	0.0155299	0.0515766	-0.00453063
voOUI	-0.0156422	0.0214741	-0.0126573	-0.00491836	-0.00800877	0.0209331	0.0736636	-0.00371467
voMQ	0.0191656	0.0258724	0.030156	-0.0402515	0.15439	-0.076183	-0.653136	0.122316
gastOUI	-0.00505369	0.00646738	-0.0186443	0.000535688	-0.00573439	0.0160974	0.0764036	-0.00823321
gastMQ	0.0193841	0.00802216	0.0638942	-0.051825	0.142031	-0.0689601	-0.586526	0.140273
melanoOUI	-0.0695409	0.0245648	-0.0130193	-0.0540969	0.142843	0.165664	0.0165334	-0.0132378
leucoOUI	-0.021774	-0.00770047	-0.0408501	-0.0318768	-0.0361618	0.015228	0.0325452	0.0627537
koilOUI	-0.0280037	0.00256955	-0.0071399	-0.0556619	-0.0842288	-0.0218723	0.0147269	0.0124484
icthOUI	0.0190551	-0.0298464	0.0459674	0.000668282	-0.0792575	-0.0373039	0.00349467	0.014532
melanoMQ	0.148141	0.0498214	0.141401	-0.300213	0.242123	-0.0322134	0.186215	0.0958221
leucoMQ	0.0223722	0.054684	0.197949	0.0732009	0.336196	0.192239	0.0549591	-0.0665304
koilMQ	0.0216434	0.0487385	0.188738	0.0708125	0.324159	0.202155	0.0536021	-0.0686619
icthMQ	-0.19031	0.165796	-0.140625	-0.150547	0.347065	0.264592	-0.0353276	0.0553122
hyperOUI	0.00980639	-0.0527483	-0.0149803	-0.00518269	-0.0292519	0.0297853	-0.0209637	0.000618718
intolOUI	0.0734586	-0.347165	-0.143259	-0.0170874	0.0175985	0.140735	-0.0592434	0.0579825
diablOUI	0.0028696	-0.0257247	-0.0250654	-0.00859667	-0.0126134	0.0254857	0.0270112	-0.0306105
diab2OUI	0.0150569	-0.0491739	-0.0467218	0.00273336	-0.00444026	0.0452054	-0.0206714	0.00984196
hyperMQ	-0.221124	0.285037	-0.0633671	-0.0204042	-0.0104461	-0.0316818	0.0576559	0.139706
intolMQ	0.0998735	-0.174227	-0.118678	-0.110031	0.0913392	0.0165483	-0.00586718	0.0561329
diablMQ	0.203432	-0.254826	0.02039	0.0288361	0.0239829	0.00372556	-0.0130103	-0.00145008
diab2MQ	0.200824	-0.255014	0.0236024	0.0244559	0.0228152	0.000282717	-0.0199719	0.00254677
rythOUI	-0.00627754	-0.0048147	0.00289284	-0.0234165	0.00900162	-0.00322974	0.00852076	-0.0434094
insufOUI	-0.0201537	-0.00903945	-0.0153485	-0.0172086	-0.00128123	0.0142321	0.00311802	-0.0133375
rythMQ	0.102821	-0.0695161	0.246114	0.127909	-0.0508783	0.0131657	0.0221465	0.234346
insufMQ	0.0999629	-0.0602069	0.241795	0.121326	-0.0474287	0.00553144	0.0229774	0.215777
IPPoui	-0.0839934	-0.0440299	0.00515566	0.0708695	-0.0681502	0.0608741	0.02724	0.114234
chevOUI	-0.0172855	-0.0495723	0.0295375	0.0286958	-0.0727548	0.0671112	-0.0326445	0.0993395
genOUI	-0.0323615	-0.0119777	0.044929	0.0306592	-0.100074	0.0303987	-0.00144642	0.0904355
arthOUI	-0.0529754	-0.0251371	-0.0119007	0.00907663	-0.0255878	-0.013545	-0.0369867	0.0285504
axiOUI	0.0172051	-0.00504265	0.0741751	0.0358789	-0.00849898	-0.00525654	0.024298	0.0280925
osteOUI	-0.00259553	-0.0119657	0.0148875	0.00707804	-0.00343212	-0.00501658	-0.00486448	-0.00178358
IPPmq	0.103422	-0.0284116	0.0516207	0.0101147	-0.116194	-0.146513	0.0217431	-0.0676027
chevMQ	0.100143	-0.0256712	0.0481742	0.0000694763	-0.105055	-0.143106	0.0252371	-0.0749751
genMQ	0.0983912	-0.0376532	0.0541498	0.00897598	-0.103691	-0.151069	0.0244798	-0.0724606
arthMQ	0.107531	-0.0260995	0.0462708	0.00136368	-0.114601	-0.153207	0.0223327	-0.0681803
axiMQ	-0.100454	0.0534232	-0.293954	-0.224933	-0.0866872	-0.112168	-0.0432654	-0.0819955
osteMQ	-0.158458	0.0394177	-0.369111	-0.269585	-0.0860844	-0.069963	-0.0554731	-0.0611603

	Component 17	Component 18	Component 19	Component 20	Component 21	Component 22	Component 23	Component 24
prob	0.0125349	-0.0157097	-0.0205373	-0.0558287	-0.0158529	-0.0183247	0.0154191	-0.0179647
asthOUI	0.039799	0.0415258	-0.0184361	-0.0172276	-0.0859466	-0.0191078	0.0229695	0.0795707
asthMQ	-0.0639524	-0.122246	0.0627932	-0.215945	-0.307034	-0.0457818	-0.0450814	0.134012
peauOUI	-0.00517284	-0.0394232	-0.0644775	-0.00423638	-0.0533877	-0.105761	-0.039275	-0.06205
peauMQ	0.150944	-0.13063	-0.272288	-0.122817	-0.438768	-0.361076	-0.153707	-0.292096
ostOUI	-0.0708513	-0.0427217	-0.0053292	-0.173721	0.0564698	-0.190744	0.0853232	-0.0404162
ostMQ	0.0519175	-0.472809	0.140295	0.0355318	0.285581	0.189881	-0.104177	-0.108913
gonadOUI	0.0563257	-0.0356922	0.0861623	0.000680727	-0.139696	0.014537	-0.232262	-0.217366
gonadMQ	-0.0782713	0.0862581	0.0664449	0.148656	-0.0397257	-0.0473182	-0.122775	-0.0529796
glucOUI	0.0920163	0.113248	-0.0400095	-0.0971674	-0.03481	0.112829	-0.0413424	-0.0144823
glucMQ	-0.0977792	0.0290658	-0.16452	-0.39237	-0.14182	0.19512	0.0478258	0.297459
cardOUI	-0.0132843	-0.0186921	0.0819721	-0.0115592	-0.0441785	0.192728	-0.255757	-0.109147
cardMQ	0.230704	0.026041	0.0304606	0.00174649	0.226552	-0.196355	0.256883	0.119645
hepOUI	-0.117069	-0.171973	-0.37113	0.422183	0.0331086	-0.0407499	-0.145853	0.156154
hepMQ	-0.234387	0.223585	0.182046	0.406717	0.0703379	-0.0126825	-0.0333644	0.0396786
megclinOUI	0.0656285	0.106471	0.654283	-0.204255	-0.147012	-0.053088	0.101416	0.0241203
megclinMQ	-0.421687	0.228863	-0.230361	0.0392918	0.0232155	0.0485261	-0.010165	0.0190749
ascOUI	-0.00375053	0.0118243	0.0116188	0.0092369	-0.00521139	-0.00625297	-0.00435028	-0.00137462
ictOUI	-0.0157401	0.00590903	0.0177452	0.0103142	-0.0167226	-0.00365327	-0.0153282	-0.000798872
hemorOUI	-0.00299559	0.00234656	-0.00974949	0.00665068	-0.000121886	-0.00371134	-0.00883505	-0.00724561
echOUI	-0.491688	0.18325	-0.0847604	-0.120181	0.109155	-0.0462859	0.108085	-0.15585
echMQ	-0.39893	0.0930932	-0.0624651	-0.176927	0.210915	-0.00287574	-0.0438844	-0.29547
megechOUI	-0.32348	0.0638685	0.104588	0.0929871	-0.325895	-0.0509288	0.0383689	0.292717
megechMQ	0.16132	0.264504	-0.0145205	-0.1213	0.196224	0.119944	0.0951185	-0.188674
htpOUI	-0.0156548	0.0101273	0.00559115	0.0137526	-0.00692273	0.00774789	-0.0111925	-0.0101145
htpMQ	0.0714215	-0.0655879	0.0171485	0.0863432	-0.0906449	-0.0519104	0.0106562	0.168581
tumOUI	-0.00716202	-0.007643	0.0152145	0.00119627	-0.0133118	-0.00818219	-0.0132527	-0.0324917
tumMQ	0.0885333	-0.0607595	-0.00066358	0.122332	-0.117996	0.0140216	0.0341278	0.165615
voOUI	-0.00841704	-0.00940589	0.00457737	0.0135991	-0.00696686	0.00114377	-0.0195147	-0.00699379
voMQ	-0.15059	0.0184391	0.0613105	0.027891	-0.0619062	0.0282712	-0.0108948	0.0113905
gastOUI	0.00363351	0.0110042	-0.0136737	-0.00206276	0.0154224	-0.00321547	0.00177336	0.00409775
gastMQ	-0.127451	0.0127815	0.0733033	0.0382233	-0.0648654	0.0158235	-0.0445199	0.0192138
melanoOUI	-0.034305	-0.11447	-0.0552998	-0.0356176	-0.0263127	0.0633201	0.028879	-0.023229
leucoOUI	0.0127796	0.0662251	-0.00248871	0.0553863	-0.12957	-0.00123024	-0.132263	-0.0749895
koilOUI	0.10274	0.0745737	0.0123426	0.073402	-0.0917444	-0.0370755	-0.0539405	-0.0893937
icthOUI	0.0210517	0.0296933	-0.0546168	0.0903134	-0.12069	-0.0806026	-0.107123	-0.0962215
melanoMQ	-0.081646	-0.0343592	0.113571	0.0919832	-0.0857078	-0.0354132	0.0451936	0.215299
leucoMQ	0.00257925	-0.150973	0.0228248	-0.0317353	0.0850201	-0.00686505	0.0017369	0.00179963
koilMQ	-0.00326034	-0.147016	0.0199747	-0.0356386	0.0837833	-0.00888039	0.0179042	-0.00636832
icthMQ	0.167332	0.0175416	0.00144974	0.0204529	0.0854915	-0.0276762	-0.00533488	-0.0802573
hyperOUI	0.0158932	-0.00608322	0.0206333	0.0356972	0.00642759	-0.0719724	-0.00312056	-0.0417105
intolOUI	0.0952684	0.0616513	-0.282772	-0.239708	0.0422612	0.224973	0.0436589	0.250277
diabOUI	-0.0193087	-0.0108521	0.0484329	0.0367161	0.0172085	0.0115857	-0.0217643	-0.052932
diab2OUI	-0.0158354	0.0671975	0.159407	0.0538239	-0.0993762	-0.0472938	-0.0518885	-0.132289
hyperMQ	0.135254	0.283128	-0.0808332	-0.0450713	-0.0670233	0.296349	-0.111193	-0.0390889
intolMQ	0.0214919	-0.0047783	0.0569051	0.0504782	0.103283	0.00155903	-0.0815646	-0.133554
diab1MQ	-0.0130072	-0.109461	-0.0132185	-0.00152167	-0.0282716	-0.0896851	0.04547	0.00979788
diab2MQ	-0.00936808	-0.101502	-0.0109101	-0.00314283	-0.0196754	-0.0972487	0.0409562	0.0162447
rythOUI	0.00119313	-0.0267932	0.0239432	-0.0112112	-0.00365571	0.060985	-0.080223	-0.0504358
insufOUI	-0.0116597	-0.0309429	0.0479188	-0.0170331	-0.0190793	0.0855369	-0.116341	-0.000833855
rythMQ	0.151156	0.293231	-0.0173796	0.148332	-0.0500393	-0.0329554	-0.0216546	-0.0104076
insufMQ	0.140246	0.288088	-0.0104969	0.152226	-0.0495964	-0.0301878	-0.0313617	-0.0234487
IPPoui	0.0190701	-0.227057	0.0249862	0.273436	-0.185728	0.446477	0.399965	-0.152518
chevOUI	-0.0178233	-0.0647209	0.00527416	-0.0395213	-0.0587815	0.258944	-0.157523	-0.0572076
genOUI	0.017474	-0.0105913	0.136542	-0.0662189	0.230519	0.02376	-0.616874	0.341371
arthOUI	-0.0151009	-0.0659173	0.0190294	-0.0445291	0.17905	-0.316218	0.10398	0.0293179
axiOUI	0.00772131	-0.0260747	-0.0173111	-0.0305094	0.122877	-0.223944	-0.0936267	0.0168116
osteOUI	0.0113395	-0.0113688	0.00554484	-0.0166115	0.00509847	-0.0233873	0.00148399	-0.0232653
IPPMq	-0.146148	-0.0743565	0.0255569	-0.048294	-0.0243596	0.0301497	-0.0362557	-0.0304469
chevMQ	-0.151642	-0.0943641	0.030717	-0.0452774	-0.0322108	0.04311	-0.0157189	-0.04824
genMQ	-0.146023	-0.0999133	0.022086	-0.0279529	-0.0532536	0.0567497	0.0218091	-0.0727825
arthMQ	-0.155574	-0.0922115	0.022253	-0.0352526	-0.0439995	0.0442666	-0.0235002	-0.0497187
axiMQ	-0.0122778	-0.0198056	0.0153199	0.0361947	0.0447059	-0.0339243	0.0401525	0.0816146
osteMQ	-0.026907	0.0333373	0.0105794	0.051545	0.110695	-0.0817333	0.12129	0.209878

	Component 25	Component 26	Component 27	Component 28	Component 29	Component 30	Component 31	Component 32
prob	0.0199226	0.0372439	-0.0024855	-0.0547739	-0.00544382	-0.0190435	0.00921669	-0.000880991
asthOUI	0.00530398	-0.0591269	0.0202479	0.0763043	-0.0201449	0.0328001	-0.0348315	0.00900531
asthMQ	-0.000342751	-0.329749	-0.139568	0.370307	-0.0442932	0.0888267	-0.133031	0.0397881
peauOUI	-0.0304411	0.068405	0.0292487	-0.0308128	-0.071943	0.0569931	-0.111125	-0.0720389
peauMQ	-0.18023	0.149376	0.0291834	-0.0606109	-0.111231	0.10348	0.0790343	0.182371
ostOUI	-0.00942877	-0.265087	-0.0049654	-0.219532	0.0447093	-0.0205071	-0.131162	-0.0238841
ostMQ	0.0118338	0.0556379	0.239941	-0.158834	-0.199237	-0.270687	-0.15248	-0.0034741
gonadOUI	0.0233631	-0.0574566	-0.208071	-0.0191509	0.154263	-0.244709	0.528352	-0.50236
gonadMQ	-0.0325191	0.00719336	-0.0347673	-0.00105719	0.0443033	-0.0208724	0.0811103	-0.124447
glucOUI	0.361224	-0.160281	-0.0651925	0.0329513	-0.0985358	-0.134995	-0.0307634	0.0425771
glucMQ	0.28362	0.180705	-0.0155412	0.121093	-0.0911144	-0.062854	-0.0580952	-0.159511
cardOUI	0.215727	-0.0427437	0.452295	0.0676065	0.222312	0.496787	0.0491532	-0.0531759
cardMQ	0.0693908	-0.165709	-0.179921	-0.0561133	0.351167	0.317872	0.0920017	-0.138467
hepOUI	-0.00673483	-0.167052	-0.0394849	0.176322	0.0157034	-0.0005937	-0.0778063	-0.0402468
hepMQ	-0.209466	-0.186378	-0.0092436	0.15342	-0.0278866	-0.0242646	-0.0668457	0.0105236
megclinOUI	-0.242546	0.0466759	0.0850444	0.0341743	-0.0601074	-0.0260735	0.0107061	-0.00160806
megclinMQ	0.128838	0.15883	0.0631529	-0.262213	0.0485302	-0.02157016	0.121597	0.068068
ascOUI	0.0208871	-0.00572059	0.0095399	0.00698057	-0.00491522	0.00508166	-0.0174662	0.0189225
ictOUI	0.0290207	-0.0119885	0.0142005	-0.00592327	0.0117619	0.00829445	0.00239415	-0.00435141
hemorOUI	0.0154828	-0.012549	-0.0157391	0.0200986	-0.00890164	0.000765638	-0.0183458	0.00622972
echOUI	0.00206548	0.117612	0.0558219	-0.0892716	0.0559757	0.0125344	-0.021544	-0.189735
echMQ	-0.107456	-0.00701129	-0.123399	0.227558	-0.154398	0.141086	0.0366081	0.0388988
megechOUI	0.0559119	0.0447115	0.211865	-0.382894	0.096335	-0.0543785	0.0832752	0.162111
megechMQ	-0.0352494	0.165296	0.0305801	-0.106132	-0.00720717	-0.0043253	0.0166303	0.054578
htpOUI	-0.00760989	-0.00105476	-0.0105028	-0.00819298	-0.00549551	-0.00904193	0.0347574	0.0208118
htpMQ	0.00475624	-0.00706759	0.072848	-0.0659223	0.0545403	-0.0558996	-0.0635585	0.0467833
tumOUI	-0.0165821	-0.00897594	-0.0264918	0.0523532	-0.0294721	0.00482285	-0.0188793	0.00418079
tumMQ	0.0770799	-0.00750861	0.0905761	-0.148405	0.0938491	-0.0731827	-0.000814178	-0.0932252
voOUI	-0.00549298	-0.0220507	-0.0057529	-0.0456601	-0.000613971	-0.0106927	0.020145	0.019254
voMQ	-0.0274051	-0.0398501	0.0236987	0.0354893	-0.0487971	0.0342122	-0.0169879	-0.0176573
gastOUI	-0.020007	-0.0243341	0.0108595	0.00825253	-0.0087304	-0.0161367	-0.00264924	0.0607554
gastMQ	0.00664214	-0.0282925	-0.0123184	-0.0254393	-0.0184625	-0.0260424	0.048701	-0.0602359
melanoOUI	-0.0320909	-0.00355228	-0.0734574	-0.0309476	0.034564	0.0057326	0.17051	0.211658
leucoOUI	-0.0366877	0.0782345	0.101741	0.0640185	-0.00141579	0.00962187	-0.171947	-0.187876
koilOUI	-0.0443306	0.116087	0.0880746	-0.0429696	-0.136311	0.11458	-0.422086	-0.407186
icthOUI	-0.0410604	0.0833188	0.0827313	0.0555935	0.00472994	-0.104391	0.0616834	-0.172178
melanoMQ	-0.0630821	0.0260147	0.0197007	0.0535497	-0.0387998	-0.0675045	0.0218893	-0.16787
leucoMQ	0.0195638	0.0118825	-0.0154766	0.000133615	0.0285581	0.0219421	0.0272169	-0.0504827
koilMQ	0.0384069	-0.000203222	-0.00604439	-0.00221041	0.0271218	0.0191539	0.0566622	-0.023296
icthMQ	-0.0266488	-0.0764315	-0.0442833	-0.06977	0.0694854	0.0111761	-0.227853	-0.0171324
hyperOUI	0.153593	0.0207179	0.0150121	0.0553931	-0.0223573	0.00565296	0.0823005	0.180507
intolOUI	-0.442577	-0.11822	0.193684	0.00889095	-0.0399474	-0.000564321	0.0529578	-0.160871
diablOUI	0.189806	-0.049061	-0.0103042	-0.0497434	0.00935433	-0.0403394	0.0859522	-0.0533918
diab2OUI	0.453186	0.0152469	-0.235148	0.0303223	-0.0606102	-0.0790019	-0.251095	0.0667264
hyperMQ	0.0267812	-0.390691	0.0833237	0.0198818	-0.0949946	-0.22232	0.0724134	0.0438663
intolMQ	-0.0449585	-0.165093	0.0543644	-0.0782769	0.0606246	0.0146634	0.0447833	0.153939
diablMQ	0.000377198	0.104588	-0.0531522	0.0113114	-0.00230723	0.0473356	-0.0366194	-0.0602717
diab2MQ	0.00158894	0.121971	-0.043476	0.00129904	0.000426428	0.0452826	-0.0184647	-0.0670027
rythOUI	0.0889947	-0.0422372	0.185264	0.0430429	0.106938	0.224229	0.0222195	-0.0294731
insufOUI	0.0931314	-0.0158557	0.135543	0.0143781	0.0826848	0.21942	0.0275734	-0.0399908
rythMQ	-0.0175112	0.131026	0.0717714	0.0890261	-0.0945078	-0.0212364	-0.00717551	0.101318
insufMQ	-0.000867524	0.109878	0.0771384	0.0876197	-0.0777786	0.0107155	0.00289227	0.0890817
IPPoui	-0.00609377	0.149276	-0.0700314	0.0680763	-0.282209	0.179909	0.17066	-0.0113319
chevOUI	-0.158085	0.299909	-0.113428	0.217889	0.644675	-0.277033	-0.252926	0.15246
genOUI	-0.0568579	0.208127	-0.22176	-0.0700218	-0.250366	0.179588	0.129651	0.118255
arthOUI	0.149454	0.0820393	0.483335	0.465618	-0.0121595	-0.27042	0.225283	0.0587445
axiOUI	0.0525622	-0.0917818	0.134484	-0.128865	-0.118044	-0.141328	-0.130603	-0.188849
osteOUI	-0.00477923	-0.005847	0.0335446	-0.00439383	0.0110492	-0.0290344	-0.00191751	0.0105336
IPPMq	-0.0332347	-0.0596541	-0.0143999	-0.0576282	0.0230778	-0.0349626	-0.0276447	0.0225621
chevMQ	-0.00787489	-0.0736502	0.0138503	-0.0444815	-0.00560259	0.0245267	0.0255603	0.0235316
genMQ	-0.00983067	-0.0706252	0.0209011	-0.0425271	0.0472671	-0.0312855	-0.00697242	0.0225322
arthMQ	-0.0459932	-0.0701612	-0.0416481	-0.081222	0.0067331	0.00969712	-0.00133259	0.0178136
axiMQ	-0.0180133	0.105104	-0.0305342	0.0478323	0.0851362	0.0402318	0.041804	0.0888843
osteMQ	0.0870388	0.264351	-0.119615	0.145763	-0.0332131	0.0636166	0.0655075	-0.188817

	Component 33	Component 34	Component 35	Component 36	Component 37	Component 38	Component 39	Component 40
prob	-0.0115707	-0.00356787	0.00212944	0.00387745	0.0157417	0.00511011	0.0100685	0.0033317
asthOUI	0.0119474	0.0363918	-0.0011741	0.0178084	-0.0134143	0.0165845	-0.0384858	0.018306
asthMQ	0.27306	0.286698	-0.0404389	0.0389597	-0.0467403	0.0878663	-0.195399	0.116261
peauOUI	-0.110495	0.00404541	0.0564845	-0.0273384	-0.0467628	-0.00893503	-0.0223527	-0.00923761
peauMQ	0.032738	-0.173235	0.123938	-0.0561877	-0.010249	-0.0437388	0.104133	-0.00969953
ostOUI	-0.0293648	-0.0101712	-0.123905	-0.0826868	0.296173	-0.0835175	-0.0883851	0.0662912
ostMQ	0.0727942	-0.0150006	-0.143327	-0.0571571	0.249888	-0.0473731	-0.0815442	0.0427169
gonadOUI	0.0905846	0.1847	-0.189899	0.112125	0.0475594	-0.000778536	0.115931	-0.021864
gonadMQ	0.0170302	0.0103947	-0.0336895	0.0458118	0.0194305	-0.0511396	0.0128318	-0.0217281
glucOUI	-0.103516	-0.0874641	0.123018	-0.0365047	-0.0604994	-0.160039	-0.0411643	-0.0220386
glucMQ	-0.0748838	0.0921579	-0.102844	0.00316198	0.0650824	-0.0695632	-0.0372537	-0.30183
cardOUI	0.138614	-0.122658	-0.112225	-0.0499965	0.0862868	-0.00593724	0.0101404	-0.0569431
cardMQ	-0.209969	-0.0813689	0.0943042	0.0269997	-0.0815414	0.0407247	0.0558196	-0.0649917
hepOUI	-0.00278667	-0.042524	0.00445082	-0.00807428	0.0459649	-0.0413629	0.0337354	-0.0270464
hepMQ	0.0594825	0.000781478	0.0186606	-0.002427	0.00496912	0.00413823	0.0159926	0.00242953
megclinOUI	0.0111745	-0.116828	0.0419985	-0.0727101	-0.00490175	-0.0476026	-0.0256589	-0.0175726
megclinMQ	-0.0490555	0.0519013	-0.132495	0.0420411	-0.0444841	-0.0555986	-0.0266711	0.130894
ascOUI	-0.0176359	-0.0130426	-0.00710326	-0.0273379	-0.00554579	-0.00372459	-0.000996872	-0.0232139
ictOUI	-0.0193453	0.00339886	-0.00919764	-0.0289128	-0.00325598	0.00185437	0.0112648	-0.0118684
hemorOUI	-0.0133642	-0.00617866	-0.0111005	-0.0153062	-0.00710327	0.0290846	0.00590652	0.0117861
echOUI	0.354526	0.0383863	0.499731	0.0141273	0.120431	0.0657473	-0.0757298	-0.0802722
echMQ	-0.222261	-0.0957519	-0.326696	-0.00693866	-0.0277731	-0.0962327	0.0299236	0.00672934
megechOUI	-0.15093	0.100238	-0.255065	0.118218	-0.127143	0.0565586	-0.00310625	0.145574
megechMQ	0.00244309	0.0830486	0.0596652	0.0270439	-0.0824037	0.111346	0.0105004	0.00445032
htpOUI	0.00600216	-0.00741785	-0.0107375	-0.033952	-0.0180167	0.0207907	0.036256	-0.0340211
htpMQ	-0.0254426	0.0152064	0.0417622	0.0320847	0.0112642	0.017419	-0.0487512	-0.0106221
tumOUI	-0.0918069	-0.0234993	-0.0976112	-0.0183477	-0.0336365	-0.0182681	0.0113237	-0.0291979
tumMQ	0.198168	0.040851	0.246905	0.00383455	0.019649	0.0677085	0.00219565	-0.0244183
voOUI	-0.0124891	0.012774	-0.0285127	-0.048585	-0.0304128	0.00312917	0.0163305	-0.0744304
voMQ	-0.0279968	-0.0443173	-0.0639546	0.00267966	-0.10188	-0.0423989	0.00921497	-0.0089496
gastOUI	0.00317709	-0.0237958	-0.0545542	-0.0180592	-0.0459273	0.0184435	0.0216983	-0.0932813
gastMQ	-0.0257041	-0.000785037	0.0587578	-0.0419494	0.0706964	-0.0141871	-0.00764302	-0.00621319
melanoOUI	0.114045	-0.131399	0.0100831	0.0180624	0.0605367	-0.0537236	0.11386	-0.0341956
leucoOUI	-0.438107	0.365139	0.142608	-0.558954	0.0909553	0.259758	0.17273	0.0816309
koilOUI	-0.138451	0.0205179	0.00782578	0.488818	-0.198286	-0.286473	0.0132956	0.186264
icthOUI	-0.185238	-0.243606	0.0525237	0.0962347	0.076775	0.252436	-0.683902	-0.196015
melanoMQ	-0.212111	-0.359684	0.0833281	-0.0888066	0.168791	-0.224412	0.1817	-0.337273
leucoMQ	-0.0705111	-0.0480038	0.0359364	0.0332166	-0.0744438	0.109742	-0.140383	0.274833
koilMQ	-0.0690422	-0.0290078	0.0536595	-0.0146777	-0.0587897	0.126806	-0.149237	0.265262
icthMQ	0.0674364	0.317175	-0.0814051	0.0983358	0.0239587	-0.0622618	0.058858	-0.272466
hyperOUI	-0.134745	0.109555	0.0596856	-0.0811863	-0.239404	-0.277086	-0.279093	-0.174393
intolOUI	-0.00248686	-0.0542412	-0.0700396	0.0702925	0.0502632	0.165542	0.0807903	-0.00724258
diabOUI	0.0291976	0.119421	0.153807	-0.230898	-0.0200747	-0.453081	-0.092208	0.119945
diab2OUI	-0.0151187	-0.232866	-0.056387	0.18065	0.164891	0.441556	0.23743	-0.00846784
hyperMQ	-0.0518889	-0.299909	0.197498	-0.0300587	-0.0700994	-0.0452381	0.0628141	0.228759
intolMQ	-0.118582	0.161096	-0.00904498	0.0888948	-0.108624	0.174333	-0.172435	-0.235012
diab1MQ	0.0686269	-0.0603964	0.0050283	-0.0316691	0.0556727	-0.0599534	0.0913612	0.147026
diab2MQ	0.0797238	-0.0361241	-0.00896237	-0.038462	0.050655	-0.0696319	0.0787141	0.13035
rythOUI	0.0254	-0.0641926	-0.00477972	-0.02085	0.0120587	-0.000318377	0.0185419	0.00066324
insufOUI	0.032082	-0.063629	-0.00635444	0.00151243	-0.0131959	-0.00361847	0.0612811	0.0148144
rythMQ	0.165826	0.0781932	-0.133586	-0.0622474	0.12853	-0.0645742	-0.0252143	-0.0390337
insufMQ	0.184099	0.0674752	-0.138	-0.0406762	0.124757	-0.0352611	-0.0158273	-0.010987
IPPoui	0.0227721	0.05818	0.0814387	0.0234245	-0.185848	0.101381	0.0515919	-0.109543
chevOUI	0.0227027	-0.114306	-0.00206075	-0.0315914	-0.188045	-0.0794698	0.0159956	0.0173614
genOUI	-0.0217906	0.0677406	0.252073	0.110294	-0.0682485	0.0548615	0.0415504	-0.00994381
arthOUI	-0.111843	0.130633	0.140989	0.250458	-0.0731032	0.0589937	0.210777	0.07203
axiOUI	0.294973	-0.155861	-0.176861	-0.261508	-0.573691	0.144629	0.118729	-0.28262
osteOUI	-0.00664754	-0.00496672	0.00078017	-0.000369587	0.0301024	-0.0208077	0.00273913	-0.0292005
IPPMq	-0.0531458	0.0332365	0.0820556	0.0428161	-0.0922625	-0.0157074	0.0737343	-0.0212111
chevMQ	-0.0818881	0.00617996	0.102733	0.0512252	-0.0760807	0.0261417	0.0833941	-0.0283964
genMQ	-0.0584274	0.0364502	0.0734747	0.0153789	-0.118368	0.0527783	0.0786511	-0.0634658
arthMQ	-0.0441224	0.00774135	0.0587416	0.0428692	-0.114562	-0.00175162	0.0461432	-0.0372452
axiMQ	-0.02679	0.054084	-0.0179494	0.131522	0.233055	-0.040461	0.0291242	-0.202295
osteMQ	0.135205	-0.168667	-0.174841	-0.266061	-0.119801	0.06993	-0.159962	0.249508

	Component 41	Component 42	Component 43	Component 44	Component 45	Component 46	Component 47	Component 48
prob	-0.00428534	0.00118963	-0.00608832	-0.0140967	0.00517007	0.00107128	0.0186035	0.00483862
asthOUI	0.00612033	-0.00937699	0.00752499	0.00167297	-0.0152013	-0.00331648	-0.0110957	-0.00508886
asthMQ	0.0623326	-0.00177796	0.0402821	-0.00188816	-0.0428563	0.0147109	-0.0119376	0.0226139
peauOUI	-0.0104329	0.00769545	-0.00823161	-0.0228571	-0.129714	0.104157	0.18792	-0.600946
peauMQ	-0.09964	-0.019833	0.0630189	0.0315248	-0.0253585	-0.0524741	0.01541	-0.0587298
ostOUI	-0.070612	0.0841184	0.000743198	0.0348402	0.00229821	0.0115818	0.034144	0.014644
ostMQ	-0.0335174	0.0861015	0.00708611	0.033395	-0.00209572	0.0110456	0.0257257	-0.00214204
gonadOUI	-0.00182693	0.146941	0.0612545	0.0359155	0.0668342	0.0343232	0.0526916	-0.0533018
gonadMQ	-0.00792953	0.0420642	-0.0084715	0.000832352	-0.00453342	0.00528312	0.00136998	-0.00779018
glucOUI	0.037598	0.0035048	0.0320686	-0.00613579	0.00587138	0.00114083	0.00221537	0.0172473
glucMQ	-0.100503	-0.0202767	0.0590964	-0.00785319	-0.0115469	-0.0505575	-0.012513	0.0162658
cardOUI	0.000851284	0.0430035	-0.0181532	0.0350691	0.0194585	0.0290774	-0.0185222	0.0204192
cardMQ	0.0102294	-0.0431007	-0.00674037	-0.0119964	-0.00599603	0.0158145	0.00786911	0.00273723
hepOUI	-0.0639882	0.0115734	-0.027772	-0.0786735	0.00409385	-0.038847	-0.0120011	-0.0183382
hepMQ	0.0425795	0.0182302	0.00351303	0.0460181	-0.00874007	0.00248378	-0.013729	-0.00518964
megclinOUI	-0.0974081	-0.03786	-0.144738	-0.318532	0.0637973	-0.0169847	-0.0257194	-0.0168935
megclinMQ	-0.0139383	-0.0268383	-0.162811	-0.552748	0.177734	0.0363246	-0.0355216	-0.00779018
ascOUI	-0.0535093	-0.0166476	0.00200771	0.0268165	0.0400456	0.00944763	-0.0242437	0.024983
ictOUI	-0.0356286	-0.00143985	-0.0148232	0.0199246	0.0669033	-0.0402901	-0.0613584	0.00361847
hemorOUI	-0.0375415	-0.0134184	-0.000673883	0.0217019	-0.012424	0.0671271	-0.0188252	0.049765
echOUI	-0.0343945	0.126982	0.122956	0.0160526	0.143101	0.0671129	0.0132008	0.0022254
echMQ	0.0684908	-0.0628043	-0.0672689	-0.00849286	-0.155272	-0.0838191	-0.0152419	0.0112989
megechOUI	0.182029	-0.0135858	0.0671719	0.29349	-0.126143	-0.0313703	0.0294754	-0.00698381
megechMQ	0.177443	0.0272148	0.153729	0.405764	-0.113477	0.00925505	0.0138905	0.0199962
htpOUI	-0.129878	-0.0446832	0.0697536	0.0374083	-0.137056	0.368434	-0.0773257	0.0874646
htpMQ	0.0526525	-0.00714732	0.286902	0.0334195	0.591586	0.126395	-0.178235	-0.164981
tumOUI	-0.0801495	-0.0013841	0.16383	0.0559603	0.184873	0.224524	-0.0316063	0.11308
tumMQ	-0.159249	0.0653783	-0.213648	-0.0519885	-0.455248	-0.0672637	0.182999	0.159554
voOUI	-0.141994	-0.10937	0.0767945	-0.0193671	-0.215859	0.54211	-0.122682	0.0873984
voMQ	-0.0248625	-0.00221396	0.0313355	-0.0313932	0.17835	0.113805	0.576484	0.164123
gastOUI	-0.112524	-0.0943325	0.0751529	-0.0386888	-0.0885932	0.500145	0.140135	0.10128
gastMQ	-0.0116414	-0.0357616	0.016923	-0.0304853	-0.236038	0.00865477	-0.635347	-0.154217
melanoOUI	-0.0297941	0.00797077	0.0300562	0.0461579	0.125703	-0.1187	-0.16534	0.550131
leucoOUI	0.0651165	0.0740783	0.0208207	-0.058368	0.0375273	-0.0334717	-0.00691041	0.235524
koilOUI	-0.106241	0.0628685	0.140717	-0.0486177	-0.0451887	-0.0242044	-0.108591	0.229418
ictOUI	0.213869	-0.261877	-0.193843	0.0552939	0.0363506	0.0340963	-0.0037309	0.147743
melanoMQ	-0.0820048	0.0665257	0.0600949	0.163272	-0.0268651	-0.0734329	0.0496779	-0.0289948
leucoMQ	0.0173491	0.0733462	0.166336	-0.113407	-0.0628865	0.0140485	0.0295975	0.0440629
koilMQ	0.0425516	0.0631559	0.140912	-0.0913148	-0.0559322	-0.00703019	0.00322714	0.0197984
ictMQ	0.0974978	-0.176781	-0.42197	0.148368	0.147944	0.0648095	-0.0535457	0.000481076
hyperOUI	0.044042	0.626218	-0.161424	0.00454742	0.0117666	0.0999487	-0.0488334	0.0160881
intolOUI	-0.0218947	-0.00179345	-0.00580626	-0.0178089	0.00828412	0.0136598	-0.0252684	-0.0206988
diablOUI	0.0396397	-0.582171	0.182349	0.0086676	-0.03745	-0.0872862	0.066451	-0.00350108
diab2OUI	-0.0430787	-0.0135007	-0.000863197	-0.012377	0.0056222	0.00181721	0.012944	-0.0355079
hyperMQ	0.13082	0.0837261	-0.0400066	0.00564614	0.0174976	0.0530741	0.000109314	-0.0207428
intolMQ	-0.446082	-0.0465641	0.290443	-0.0488965	-0.0472184	-0.244937	0.0199973	-0.0322893
diablMQ	0.231252	-0.005405	-0.142786	0.0201109	0.0118978	0.12105	-0.0043432	0.0175868
diab2MQ	0.208707	0.0106187	-0.151677	0.0306565	0.0288728	0.131052	-0.0102711	0.0198418
rythOUI	0.0429884	0.0148031	0.015763	-0.0438073	0.0368076	0.141021	-0.0725555	-0.133712
insufOUI	0.00275751	-0.0507075	-0.0507204	0.0454466	0.0178796	-0.142038	0.0315457	0.0472135
rythMQ	-0.0719814	0.0167855	0.0778177	0.020662	-0.0296714	-0.055643	0.0316707	0.0239915
insufMQ	-0.0373936	-0.000821954	0.0507037	0.00585048	-0.00354354	0.000521035	0.00548808	-0.0375466
IPPoui	0.0599557	-0.0637559	0.00836308	-0.0494193	0.0401282	-0.00565001	-0.0325371	-0.025724
chevOUI	-0.0170079	-0.0226841	0.0305125	-0.00421194	-0.0409873	-0.0182505	-0.00243719	-0.0383233
genOUI	0.037151	-0.054411	-0.0458265	0.0405679	0.0298995	0.0330637	0.0202385	0.0100428
arthOUI	-0.0321143	-0.110156	-0.0784957	0.0445478	0.00570932	0.0256114	-0.00705442	-0.00978669
axiOUI	0.240553	-0.0369171	0.121924	-0.14656	-0.031494	-0.0942822	-0.0671816	0.043094
osteOUI	0.0298244	0.0227773	-0.00704867	-0.0100353	-0.0441179	0.0322865	-0.173329	0.11876
IPPMq	-0.0535006	-0.0334227	-0.103384	0.0645045	0.0440027	0.0134163	-0.01517	0.0053833
chevMQ	-0.0427064	-0.0335523	-0.0668986	0.0363814	0.0477814	0.00369102	-0.0130673	-0.0101618
genMQ	-0.031264	-0.0579986	-0.117228	0.00635563	0.0381374	0.0113003	-0.00722363	-0.0452005
arthMQ	-0.0183643	-0.0404632	-0.0926077	0.0477763	0.0415214	-0.00947196	-0.0240239	0.0131623
axiMQ	0.456872	0.0617682	0.350193	-0.389282	-0.183661	-0.00223097	0.0721059	0.0397295
osteMQ	-0.290967	0.0308936	-0.0486065	0.190851	0.0570841	-0.027145	-0.0506215	-0.0216728

	Component 49	Component 50	Component 51	Component 52	Component 53	Component 54	Component 55	Component 56
prob	-0.00162665	-0.00454936	-0.00445191	0.0050823	0.000678398	-0.00369606	-0.000138348	0.00143614
asthOUI	0.00417227	0.00868666	0.00784079	0.0010013	0.00846418	0.00826442	-0.00398245	-0.00728346
asthMQ	0.00634077	0.00709521	-0.00395554	0.000919482	-0.00477454	-0.00503465	-0.00108284	-0.0077453
peauOUI	0.0972596	0.105627	0.0626987	-0.0468996	-0.0270153	-0.011323	-0.00792812	0.0256203
peauMQ	-0.00661951	-0.000308261	-0.00870756	-0.00414321	-0.00207399	0.00733249	0.00108811	-0.0103443
ostOUI	0.0212727	-0.0339449	0.00843348	0.0252079	0.00602044	0.00760814	-0.00543853	-0.00936152
ostMQ	-0.00700454	-0.0203835	0.00394811	0.0303599	0.0105368	0.00593566	-0.00565554	0.00574088
gonadOUI	0.00148248	0.0138895	-0.0289859	0.0268931	-0.0153799	0.00213843	0.00690661	-0.00627771
gonadMQ	0.00109466	-0.00350514	-0.0140471	0.0105819	-0.000251944	-0.0000227009	-0.00159148	-0.00499362
glucOUI	-0.0203039	-0.00851688	-0.017709	-0.0123744	0.0194075	0.00374012	-0.00526563	-0.00451078
glucMQ	-0.0300419	-0.00629467	-0.00896099	0.014438	0.0116467	-0.000824499	-0.0067895	0.0128933
cardOUI	0.075775	-0.032018	-0.133383	-0.42061	-0.177047	0.0159934	0.0179809	-0.032484
cardMQ	0.00423088	0.00249761	-0.0158532	-0.0490008	-0.0140152	-0.000785364	0.00164971	-0.00175625
hepOUI	-0.00953364	0.0126024	-0.0180733	-0.00261454	0.0188759	0.00285727	-0.00374249	0.00220467
hepMQ	0.00780286	0.00280395	0.0115315	0.00308454	0.00593416	0.00606517	0.00000960101	-0.000322046
megclinOUI	-0.00213936	-0.0071853	0.00138757	-0.010636	0.0121291	-0.00907421	0.000903931	0.00902124
megclinMQ	0.0324287	0.00993837	0.0366543	-0.0260319	0.00883971	-0.0165448	0.0114149	-0.018106
ascOUI	0.107699	0.0344498	0.0897368	0.264653	-0.571883	-0.174612	-0.0994819	-0.0497989
ictOUI	0.152732	0.0320934	0.120765	0.222893	-0.476973	-0.129242	-0.0926981	-0.00919206
hemorOUI	0.0364999	0.0146245	0.0789175	0.114889	-0.343189	-0.15807	-0.105144	-0.0214369
echOUI	0.020666	0.010753	0.0112385	0.00545427	0.0022954	0.0183444	0.00487567	0.00499436
echMQ	-0.0222799	-0.00801533	-0.0236179	0.0037901	0.00311372	-0.00234321	-0.00936406	-0.0183788
megechOUI	-0.0552473	0.00980397	0.00579273	-0.00249799	-0.00597505	0.0146786	0.0208688	-0.0126462
megechMQ	0.00153933	-0.00476297	0.00290393	0.0330226	-0.0115546	0.00870431	0.00525636	-0.00664669
htpOUI	0.0559433	-0.0306192	0.148769	-0.143343	0.224054	-0.265386	-0.417936	0.0785255
htpMQ	0.0707056	-0.00191344	-0.162678	0.00556399	0.0482603	-0.0180119	-0.0596306	0.00380949
tumOUI	0.0705657	0.0589076	0.805691	-0.224558	-0.00227216	0.176785	0.258112	0.0171576
tumMQ	-0.0487496	0.0113912	0.194951	-0.0157685	-0.0463253	0.0259615	0.0734106	0.0135935
voOUI	0.0540919	-0.0860674	-0.143333	0.0423619	0.0799605	-0.216934	-0.227919	-0.00954202
voMQ	-0.0619743	0.071911	-0.0472794	0.0102567	0.0158902	-0.0824159	-0.118885	0.00804922
gastOUI	0.116486	0.0154608	-0.308329	0.218215	-0.134062	0.421642	0.47102	-0.0293012
gastMQ	0.0847484	-0.0911623	0.00292672	0.00933226	-0.0139994	0.103584	0.141591	-0.0166775
melanoOUI	-0.0874283	-0.108918	-0.0491727	0.0373752	0.0194305	0.013758	0.00821445	-0.0270423
leucoOUI	-0.0281275	-0.0334832	-0.0587537	0.0091238	0.0296665	0.00751907	0.021543	0.0223246
koilOUI	-0.0334208	-0.0537287	-0.0597341	0.0256001	-0.0174304	0.0285278	-0.0257987	-0.0231612
icthOUI	0.000842179	-0.0246825	0.0162861	0.0182294	0.0177131	-0.0216764	0.0115332	-0.0127824
melanoMQ	-0.0323666	-0.00887125	-0.0338878	0.000483333	0.00560091	0.00798066	-0.0163156	-0.00140661
leucoMQ	0.0181024	0.0653964	0.0269458	-0.0333019	0.0247323	-0.021773	0.052413	-0.0687546
koilMQ	0.0293047	-0.0506723	-0.0352835	0.0366731	-0.057792	0.0252316	-0.0555492	0.0687082
icthMQ	-0.0180238	-0.00986917	0.0194892	-0.0189041	0.0208878	-0.00821963	0.0121018	0.00667415
hyperOUI	0.0511631	-0.0316227	-0.00657411	0.0410914	0.0273627	0.00929247	-0.00547374	0.002954
intolOUI	0.00882676	0.00331244	0.0237443	0.000465967	-0.0185649	-0.0151429	-0.0156525	0.0127839
diab1OUI	-0.0346149	0.0216574	0.0219561	-0.0319663	-0.0200618	0.0114556	0.00653216	0.00505939
diab2OUI	-0.0107475	0.0139435	-0.0172562	-0.0181565	0.019295	-0.0091535	0.0037029	0.0318373
hyperMQ	0.0200555	0.00156327	-0.0000812845	0.0236349	-0.0120477	0.00829846	-0.00331766	0.00135188
intolMQ	-0.0489702	0.0188268	-0.0285318	0.0102347	0.0268855	-0.00262916	0.00457056	0.00648033
diab1MQ	0.0286505	-0.0107665	0.0115687	-0.0230884	-0.0212962	-0.0131602	-0.000668496	-0.0116946
diab2MQ	0.0232155	-0.0102191	0.013722	0.00367531	-0.00779019	0.00921243	-0.000701919	-0.00230284
rythOUI	-0.684419	-0.0201798	0.174403	0.470424	0.120883	-0.0960158	0.0757526	0.0721069
insufOUI	0.584313	0.096602	0.139705	0.543385	0.405459	0.0527203	-0.0665284	0.0482581
rythMQ	0.124561	0.0077649	-0.038009	-0.0510032	0.0371912	-0.0903251	0.0459478	0.0612069
insufMQ	-0.146015	-0.00980739	0.0544347	0.132319	0.00547406	0.0939219	-0.0644041	-0.0515656
IPPoui	0.00795837	0.0238827	-0.0160387	-0.018032	-0.0169887	-0.0337327	0.0337361	-0.00494615
chevOUI	-0.00722754	-0.00780988	0.000948384	0.00384791	-0.0071195	-0.0137354	0.00498767	0.0101918
genOUI	-0.05005	0.0102115	0.0116341	-0.0321237	-0.040168	0.0418416	-0.0207889	-0.0277995
arthOUI	0.0216435	-0.0267211	0.00513541	-0.0252035	-0.00723948	-0.010436	0.00137268	0.0538676
axiOUI	0.000728879	-0.0215591	0.0151549	-0.0119922	0.00582075	-0.0373629	0.0125267	-0.0101439
osteOUI	-0.1017	0.946484	-0.08444	-0.0394995	-0.00358914	0.0891785	-0.112648	0.03299
IPpmq	0.0803378	0.125334	-0.0409648	-0.0697439	0.0844475	-0.473006	0.375235	-0.251604
chevMQ	-0.0566035	-0.00634974	0.00057033	0.0596772	0.0487019	-0.16026	0.141244	-0.188618
genMQ	-0.0513907	-0.0737415	0.0612928	-0.00322206	-0.0423655	0.523163	-0.458381	-0.393359
arthMQ	0.00102559	-0.0373778	-0.0377159	-0.0369341	-0.0945032	0.102643	-0.0267654	0.83687
axiMQ	0.0610481	-0.00776247	0.0635017	0.015538	-0.0404322	-0.0369926	-0.0220165	-0.00498486
osteMQ	-0.0445235	0.0320343	-0.0510687	0.00173235	0.0148716	0.0302019	0.00660943	-0.0135756

	Component 57	Component 58	Component 59	Component 60	Component 61	Component 62	Component 63	Component 64
prob	0.00476227	-0.00398269	-0.00205333	-0.00129417	0.00132609	-0.00191188	0.000964382	0.00170939
asthOUI	0.00114234	-0.000966681	0.00128668	0.00120311	0.000108052	0.00071647	0.00170835	-0.00510479
asthMQ	-0.00244336	-0.0122517	0.00374515	-0.00669787	-0.0138947	0.00305837	-0.00267922	-0.00360537
peauOUI	0.00363576	0.000733442	-0.00764116	0.0174485	-0.00899284	-0.0175335	0.00312446	-0.0228331
peauMQ	-0.00201041	0.00342293	-0.000508529	-0.00511821	0.0124497	0.00875509	0.002556	0.000391234
ostOUI	0.0102113	0.00452116	0.00218866	-0.00391903	-0.00225553	0.00230006	-0.000353217	0.000845227
ostMQ	0.00787353	0.00409708	-0.00599573	-0.00155371	-0.000226385	-0.00548244	0.00378775	0.000875493
gonadOUI	0.00265897	0.0159099	0.0100991	0.00630439	-0.00708502	-0.00825524	-0.0170464	0.0128325
gonadMQ	0.00234367	-0.00159257	0.00043469	0.00970902	-0.00305162	0.000480719	-0.000479455	0.0007509196
glucOUI	0.00243373	0.00693878	0.0146146	-0.0199022	0.00620892	-0.286559	0.0445089	-0.320595
glucMQ	0.00877317	0.0026203	-0.00856695	-0.00143134	0.00818874	-0.0213697	0.00282657	-0.0139731
cardOUI	0.0087481	-0.0074292	-0.0476529	0.00814061	0.00554488	-0.00150294	-0.00601731	-0.00965525
cardMQ	0.00582806	0.00327787	-0.00294331	-0.0022687	0.00254754	-0.00404454	-0.00420435	-0.000331244
hepOUI	0.00295882	-0.00778491	0.00204814	0.000859645	-0.00542107	0.00584469	-0.00601506	-0.00078325
hepMQ	-0.00686118	-0.00002587670	0.00131228	0.00141369	-0.00788509	0.00222296	0.00235523	-0.00368794
megclinOUI	0.00990253	0.0152096	-0.0020234	0.0118301	0.00355446	0.000336787	0.00212266	0.00223905
megclinMQ	0.0117683	0.00967233	0.00188933	0.0109337	-0.0102377	-0.0128606	-0.00993514	0.00155204
ascOUI	-0.153887	0.0901798	-0.0904393	-0.155686	-0.200015	-0.047656	-0.647363	-0.0512344
ictOUI	0.108334	-0.483188	0.147857	-0.266982	0.0743053	0.0592695	0.542014	0.0247534
hemorOUI	0.202646	0.645149	-0.0123095	0.476646	0.164643	-0.00949754	0.314201	0.0318814
echOUI	-0.0192877	0.011305	-0.0033663	0.0088621	0.00499056	-0.00241802	0.00488733	0.00599118
echMQ	0.00504246	-0.00583149	0.00726512	-0.0127613	0.00569068	0.00537263	0.0000332116	-0.00616976
megechOUI	0.00340585	0.0158091	0.00641622	0.0020934	-0.00704874	-0.00299091	-0.0032361	0.00143534
megechMQ	-0.011754	-0.00734285	0.0016267	-0.00954656	-0.000790443	0.00204459	0.0108586	0.00620107
htpOUI	0.5879	0.0361394	0.0779103	-0.272542	-0.00778232	0.00830982	-0.0132951	-0.0156917
htpMQ	0.0138189	0.0333566	-0.00739184	0.00304528	0.00167392	-0.00386504	0.00323373	0.00748132
tumOUI	-0.119813	-0.0548094	-0.00322719	0.103657	0.00872758	-0.0177361	-0.0178845	-0.00958783
tumMQ	-0.00765137	-0.0236449	-0.000869558	0.0073328	-0.00162899	-0.00197719	0.000977256	-0.00193402
voOUI	-0.590044	-0.150182	-0.114782	0.187594	0.0536075	-0.0164535	0.123547	0.00171504
voMQ	-0.0367591	-0.0395929	-0.00249957	0.0165726	0.0103197	0.00173344	0.00995906	0.00427318
gastOUI	0.253251	0.0349565	0.0707082	-0.0928168	-0.0133728	0.00204248	-0.0189885	0.00701844
gastMQ	0.0408565	0.0397651	0.00445881	-0.0167376	-0.00832244	-0.00597261	-0.0224473	-0.00118307
melanoOUI	-0.00438197	0.00434936	0.00383687	-0.0146615	0.0168801	0.0168053	-0.00456505	0.0172786
leucoOUI	0.00744019	0.00927211	-0.018965	-0.0256509	0.00486839	-0.00489405	-0.00911495	-0.00743398
koilOUI	0.0307183	-0.0243158	0.0180786	0.0124234	0.00585458	0.016449	-0.0156652	0.0113133
icthOUI	0.000853709	-0.00270887	0.00475308	-0.0101469	-0.00229813	0.000890444	0.00429445	-0.00113607
melanoMQ	0.00588844	0.00761534	-0.00478241	0.00751974	0.0271564	0.000131034	0.00512943	-0.00651326
leucoMQ	-0.181762	0.337422	-0.169868	-0.476565	-0.135033	0.0105657	0.220591	0.0264776
koilMQ	0.181831	-0.357242	0.186923	0.464135	0.156183	0.00642258	-0.239558	-0.0374538
icthMQ	0.0141803	0.00820373	0.000419385	0.00204952	-0.0317751	-0.0105826	-0.000110471	0.00723986
hyperOUI	0.00109047	0.0121665	-0.0443562	0.0118425	0.00253869	0.281579	-0.035951	0.334458
intolOUI	-0.00982565	-0.00800686	-0.0263558	0.0130312	0.00240057	0.293933	-0.0432669	0.316941
diablOUI	0.0160116	0.0100528	-0.0284357	0.00785887	-0.00574137	0.318977	-0.0365499	0.340848
diab2OUI	-0.0214287	-0.0151267	-0.010907	0.0052086	-0.000397336	0.316885	-0.0492628	0.320256
hyperMQ	-0.014087	-0.000971015	0.0041678	-0.00288956	-0.00184041	0.0227698	-0.00207753	0.00431862
intolMQ	0.00308722	0.00652258	-0.00908552	0.00395937	0.0246756	-0.00218345	0.00178059	0.0048614
diablMQ	0.00594646	-0.0247717	0.0300731	-0.0367123	0.0648819	-0.508646	-0.023695	0.47713
diab2MQ	-0.00773204	0.0190314	-0.0244986	0.0292168	-0.0945344	0.520678	0.0206402	-0.470466
rythOUI	-0.0262132	0.0454047	0.23997	-0.0576924	0.00414974	0.00865684	-0.0041283	0.0107115
insufOUI	-0.0257522	0.0576829	-0.0369273	0.0395593	0.0322301	-0.0190527	-0.0134357	-0.00124396
rythMQ	-0.141599	0.102718	0.565269	0.0359181	-0.297191	-0.000156592	0.0381586	0.0375262
insufMQ	0.127548	-0.106456	-0.583216	-0.0217186	0.303816	-0.0178932	-0.0183125	-0.0284129
IPPoui	0.00331544	0.00561296	0.00282082	-0.0076966	0.0197308	0.0067261	-0.00318898	-0.00820853
chevOUI	0.0110364	-0.0180189	-0.0230338	0.0227749	-0.0297192	0.00517728	0.00580296	0.00499337
genOUI	-0.0056448	-0.00388919	0.0242364	-0.000432353	0.00543244	0.0000591527	-0.00285343	0.00280187
arthOUI	-0.0184985	0.00378419	-0.00772781	-0.00853667	0.0129856	-0.00311813	0.00165071	-0.00239458
axiOUI	0.0196462	-0.000966727	-0.0097967	0.0066204	-0.0142207	-0.002054	-0.00256692	0.000818354
osteOUI	-0.0037657	-0.0447068	0.00309637	0.0651203	-0.0317618	-0.00824171	-0.00571279	0.00180936
IPPMq	-0.00581586	0.0243046	0.137683	-0.118539	0.477394	0.0632544	-0.127571	-0.0472905
chevMQ	0.163031	-0.152298	-0.29053	0.255958	-0.657574	-0.0712231	0.135156	0.0591157
genMQ	-0.0914652	0.081117	0.21567	-0.06337	0.0996251	0.0262698	-0.0206594	0.00523596
arthMQ	-0.0655412	0.0624673	-0.054533	-0.068379	0.0593373	-0.0120407	0.00800578	-0.0137038
axiMQ	0.0100851	0.00175548	0.00484028	-0.00632137	0.0185808	0.00822894	-0.00185811	-0.0110642
osteMQ	-0.0171929	-0.00579335	0.00629295	0.00236532	-0.00374044	-0.0117567	0.00303051	0.00773065

G.3 ACP descriptive des facteurs d'exposition

Variables sélectionnées

Variable	libellé	remarque
sexe male	sexM	1= homme et 0= femme
date de naissance	datNAIS	
date du diagnostic	datDIAG	
poids	poids	
taille	taille	
pression artérielle systolique	pas	
pression artérielle diastolique	pad	
indice de Guyader	guyader fib	optimisé F2
METAVIR F1	F1	1 si présent 0 si autre stade
METAVIR F2	F2	
METAVIR F3	F3	
METAVIR F4	F4	
Elasticité au fibroscan	elasticite	
alpha1 globulines	a1g	
alpha2 globulines	a2g	
alpha foeto-protéine	afp	
ALAT	alat	
albuminémie	alb	
ASAT	asat	
béta globulines	bglob	
bilirubine totale	bili	
calcémie	ca	
cholestérol total	chol	
créatininémie	creat	
protéine C-réactive	crp	
leucocytes sanguins	GB	
gamma globulines	gglob	
gamma glutamyl transferase	ggt	
glycémie au diagnostic	glyc	
Hématies	GR	
phosphatases alcalines	palc	
phosphorémie	pho	
plaquettes sanguines	plaq	
protéinémie	prot	
taux de prothrombine	tp	
triglycérides sériques	trigly	
urée sanguine	uree	
uricémie	uriq	
alcool consommation faible	alcNE	1 si présent 0 si autre situation
alcool consommation modérée	alcMO	
alcool consommation excessive	alcEX	
alcool consommation inconnue	alcMQ	
alcool dose moyenne consommée	dosOH	
tabac consommation maximale	tabac max	
tabac ancien fumeur	tabEX	
tabac consommateur actuel	tabOUI	MQ= codé 1 si manquant et 0 si présent ou absent. Oui= codé 1 si présent et 0 si absent ou manquant
tabac consommation manquante	tabMQ	
>= 1 grossesse passée	grosOUI	
grossesses passées non précisées	grosMQ	
menstruations présentes	menOUI	
menstruations non précisées	menMQ	
durée passée pendant les menstruations au moment du	dure cycle	

Variable	libellé	remarque
diagnostic		

Valeurs propres

Component Number	Eigenvalue	Percent of Variance	Cumul Perce
1	6.66634	12.681	12.
2	3.87661	7.374	20.
3	3.43798	6.540	26.
4	2.70529	5.146	31.
5	2.42838	4.619	36.
6	2.41733	4.598	40.
7	2.07335	3.944	44.
8	1.71395	3.260	48.
9	1.57402	2.994	51.
10	1.45485	2.767	53.
11	1.34262	2.554	56.
12	1.33561	2.541	59.
13	1.2284	2.337	61.
14	1.22207	2.325	63.
15	1.19661	2.276	65.
16	1.11981	2.130	68.
17	1.10266	2.098	70.
18	1.04369	1.985	72.
19	0.979667	1.864	74.
20	0.916938	1.744	75.
21	0.902465	1.717	77.
22	0.879292	1.673	79.
23	0.841634	1.601	80.
24	0.818563	1.557	82.
25	0.788007	1.499	83.
26	0.772004	1.469	85.
27	0.692626	1.318	86.
28	0.668489	1.272	87.
29	0.599782	1.141	89.
30	0.562314	1.070	90.
31	0.519348	0.988	91.
32	0.500361	0.952	92.
33	0.460493	0.876	92.
34	0.438608	0.834	93.
35	0.417372	0.794	94.
36	0.379013	0.721	95.
37	0.342805	0.652	95.
38	0.312105	0.594	96.
39	0.303682	0.578	97.
40	0.274715	0.523	97.
41	0.257509	0.490	98.
42	0.213337	0.406	98.
43	0.194866	0.371	98.
44	0.170917	0.325	99.
45	0.163677	0.311	99.
46	0.0772031	0.147	99.
47	0.0689097	0.131	99.
48	0.0507472	0.097	99.
49	0.0338409	0.064	99.
50	0.0284811	0.054	100.

Coefficient des variables centrées réduites dans la détermination des composantes.

	Component 1	Component 2	Component 3	Component 4	Component 5	Component 6	Component 7	Component 8
sexM	0.307129	0.226116	-0.00172687	0.0195872	0.0692296	0.00706617	-0.0454763	0.0584298
datNAIS	0.0541096	-0.0634235	0.0323374	-0.157298	-0.0468409	-0.115195	0.356997	0.106352
datDIAG	-0.0615961	-0.109092	0.0994653	0.350442	0.075586	0.149029	-0.0942634	-0.0620578
pas	0.0849998	-0.0513467	0.166906	-0.075627	0.0402435	-0.222511	0.317639	0.188961
pad	0.0634258	-0.0401923	0.184596	-0.0874144	0.108664	-0.185766	0.290002	0.13361
guyader fib	0.266896	-0.174595	-0.0458099	-0.0605015	-0.183082	0.14423	0.0314378	-0.0386435
F1	-0.055819	0.0698951	0.0857387	0.203493	0.0524654	-0.107862	0.0965135	0.0682332
F2	0.0272624	0.0459939	0.0365786	0.0347989	-0.0461562	-0.00643326	-0.0326068	0.0619964
F3	0.0705878	-0.0625233	0.0123017	0.06563	-0.0964948	-0.0100694	-0.0387026	-0.226682
F4	0.176878	-0.24508	-0.0794785	-0.207337	-0.0881159	0.241787	0.0380465	0.0773898
elasticite	0.186911	-0.1778	-0.0113527	-0.188162	0.171531	0.366323	0.095907	-0.188567
poids	0.216835	0.138831	0.0635279	0.09396	0.156515	-0.085742	0.0123322	0.0965923
taille	0.218371	0.253351	-0.0430218	0.0832296	0.104265	0.0337072	-0.19	0.0906972
tp	-0.130716	0.163554	0.258686	0.0613695	-0.102809	0.0104397	0.0743245	-0.163482
uree	0.0111058	-0.0355938	-0.00079854	0.00134331	0.0691578	0.0666391	0.0358542	-0.168484
crp	0.0768728	-0.19384	-0.205207	0.178826	0.212577	-0.244092	-0.107118	-0.122793
trigly	0.147557	0.00141099	0.112012	0.0146885	-0.0965419	-0.128497	0.150883	-0.199515
chol	-0.00775845	0.00434052	0.196637	0.0231861	-0.0628346	-0.0809118	0.25703	-0.247758
glyc	0.13236	-0.141495	0.0111645	-0.0935828	-0.09221	0.00811164	0.0794597	-0.0656334
ca	0.0446621	-0.0475651	0.323048	-0.0670052	-0.0680503	0.118708	-0.169463	-0.173136
pho	-0.0110781	-0.0197995	-0.211271	-0.0191136	-0.201319	-0.00764613	0.0757614	-0.0665541
palc	0.0929152	-0.227427	0.0993458	0.151794	0.0865607	-0.0470104	0.000955683	-0.112868
afp	0.0274245	-0.126987	-0.112983	0.0834239	0.0178347	-0.0985874	0.0196345	-0.00910333
uriq	0.194037	0.109796	0.0946946	0.0138931	0.0206095	-0.175474	0.0202495	0.00938817
asat	0.234844	-0.228026	-0.0770555	0.09067	0.0249354	0.0798799	-0.0206226	-0.0853113
alat	0.240944	-0.076962	0.0653342	0.0319555	-0.0675103	0.158149	-0.00204026	-0.0816157
ggt	0.183059	-0.187683	-0.00675571	0.0879417	-0.113346	-0.0726859	-0.00870221	-0.0869294
creat	0.168495	0.0595796	-0.092619	0.090467	0.232508	-0.246364	-0.0278209	-0.124052
prot	0.0922322	-0.118152	0.385185	-0.0277539	-0.00290641	0.0522766	-0.259049	0.0698899
alb	0.0589522	0.168138	0.243687	-0.115654	-0.0449072	0.193785	-0.132588	-0.168343
alg	-0.00709385	-0.227252	0.170444	0.0709701	0.0192077	-0.106907	-0.258459	0.248225
a2g	0.00217366	-0.273681	0.18212	0.170689	-0.0229494	-0.0186997	0.0657891	-0.0643485
bglob	0.0803537	-0.140976	0.335961	0.0230336	0.0240737	-0.135794	-0.000809295	0.127313
gglob	0.0405946	-0.186288	0.125607	-0.0468024	0.117295	-0.0362493	-0.24226	0.393142
bili	0.146175	-0.174025	-0.279037	0.0191113	0.355719	-0.0860198	-0.0117239	-0.0782805
GR	0.0968437	0.232738	0.170512	-0.0164274	0.210752	0.0302918	-0.0179794	-0.183599
plaq	-0.146617	0.0287111	0.0795849	0.10881	-0.0112848	-0.197775	-0.0314833	-0.287161
GB	0.0127731	-0.0679837	0.0309894	0.181928	-0.0349739	-0.219564	-0.145949	-0.256468
alcNE	-0.0283635	0.00733077	0.0237566	-0.0628459	0.0441918	-0.0711033	-0.0593456	-0.0381304
alcMO	-0.0099169	0.0709598	0.0303617	0.197515	0.194179	0.219566	0.157589	0.0159954
alcEX	0.181726	-0.00907766	-0.0730111	0.0548899	-0.352261	-0.146299	-0.00259205	0.047393
alcMQ	-0.0387763	-0.010722	0.0311969	-0.211501	-0.0254403	-0.146514	-0.192977	0.0245324
dosOH	0.202132	0.029032	-0.0615061	0.0431226	-0.359193	-0.168104	-0.0116178	0.0416583
tabac max	0.0960394	0.103076	-0.0847737	0.0577341	-0.307296	-0.0608998	-0.12575	0.023572
tabEX	0.0737692	0.0468673	-0.0194056	0.086279	-0.00165345	0.151232	0.108243	0.0737094
tabOUI	0.0280121	0.0748557	-0.0673176	0.274895	-0.240624	0.0385251	-0.125301	0.0445883
menOUI	0.243593	0.133194	0.0719476	0.0202059	0.024526	-0.0230297	0.215963	0.0271812
grosOUI	-0.19204	-0.161498	0.0300697	0.223598	-0.0673333	0.0752367	0.188426	0.133224
tabMQ	-0.020393	-0.0491126	0.00499806	-0.40183	0.0337031	-0.248147	-0.129604	-0.10056
menMQ	-0.016394	-0.0217073	-0.00362031	-0.0903678	0.000838912	-0.052628	-0.0887299	-0.0837549
grosMQ	-0.136867	-0.10075	-0.0324945	-0.298473	0.00446515	-0.120658	-0.070762	-0.19751
dure cycle	-0.282933	-0.22939	0.0192277	0.0620576	-0.0648769	0.014897	0.0939817	-0.027886

	Component 9	Component 10	Component 11	Component 12	Component 13	Component 14	Component 15	Component 16
sexM	-0.0109443	0.197906	-0.0277578	-0.01709	0.0402047	0.00651569	-0.0552247	-0.0457054
datNAIS	0.0314006	0.137274	0.0710755	-0.146805	-0.0348639	0.126707	-0.0586125	-0.112075
datDIAG	0.131299	0.0788488	-0.144818	0.185703	0.178362	0.0711115	0.212226	0.143969
pas	0.237135	-0.010043	-0.0690744	-0.0288613	-0.204717	-0.19261	0.00842204	0.0630418
pad	0.234882	-0.0325971	0.0125248	0.0608447	-0.162389	-0.270425	0.0051017	0.121957
guyader fib	-0.102078	-0.0658387	-0.0979059	-0.0484331	-0.125475	-0.000334286	-0.0706486	-0.0142303
F1	0.0525669	0.000736309	0.138253	0.385946	0.102232	0.359254	0.0611718	0.00871023
F2	-0.0710185	-0.0726043	-0.538307	-0.160112	0.107135	-0.386333	0.244314	0.100129
F3	-0.270497	0.250089	0.131473	-0.25106	-0.506944	0.0907185	0.0906836	-0.0144482
F4	0.275845	-0.0264243	0.043266	0.0513291	0.174442	0.0663239	-0.125915	-0.104096
elasticite	0.225036	0.00347734	0.0631569	-0.106529	-0.0278908	-0.019798	0.0994571	-0.0150159
poids	0.110476	-0.0345266	-0.0213553	0.022171	-0.0409626	0.107813	0.200458	0.0176893
taille	0.0465578	0.0103255	-0.0361095	0.00910337	0.0517563	0.0345829	0.065343	-0.0540519
tp	-0.118404	0.0720623	-0.0840964	0.0765369	-0.189936	-0.0387439	-0.112013	0.0323153
uree	-0.000203043	0.394351	0.216258	0.0587729	-0.11426	0.062431	0.0829625	0.399274
crp	-0.0536258	-0.00501729	0.0827457	-0.192033	-0.104431	-0.121853	0.0360895	-0.122097
trigly	-0.107341	-0.254679	-0.0021638	0.130638	0.109015	0.119206	0.0156483	-0.0658914
chol	-0.180399	-0.0823626	0.0902395	0.0911816	0.221439	-0.18736	-0.202758	0.158233
glyc	0.101864	0.00575001	-0.0278674	-0.113175	0.145816	0.199393	0.16988	-0.22036
ca	0.0889863	0.0351197	0.0941598	-0.0131482	0.15294	-0.0979244	-0.140712	0.085679
pho	0.0519124	0.159267	-0.0528688	0.142693	0.0134804	0.0783223	-0.198915	-0.0777809
palc	-0.0262917	0.0977946	-0.180512	0.183572	-0.00285831	0.0633242	0.0486334	0.0256727
afp	0.087421	0.17172	0.0463231	0.0407686	0.0307382	-0.0982846	-0.370834	0.148725
uriq	-0.0482593	-0.258146	-0.0391163	0.0856988	-0.113917	0.18656	-0.168161	-0.0480916
asat	-0.119313	-0.117068	-0.0815031	0.248498	-0.07082	-0.0890119	-0.116764	0.126884
alat	-0.167914	-0.0500143	-0.191861	0.127568	-0.153458	0.0438308	-0.0411562	0.00371176
ggt	-0.161592	-0.0742274	-0.0883812	0.0393439	-0.0347975	0.00753184	0.0292469	-0.164763
creat	-0.0082421	-0.168795	0.0504481	-0.00489153	0.0411573	0.0274962	-0.0937968	-0.0125094
prot	-0.0156633	-0.032212	0.184945	-0.0425192	0.0559534	-0.0353984	-0.0754631	-0.032227
alb	0.0603489	-0.131464	0.153585	0.00117971	0.0151761	-0.213399	-0.0422868	-0.0528699
alg	-0.0684415	-0.0127252	-0.0102764	-0.05353	-0.0616445	0.0150645	-0.153788	0.135082
a2g	0.207987	0.223665	-0.104808	-0.0417357	0.054482	0.0810548	0.198693	-0.0622057
bglob	-0.0314335	-0.00671357	-0.0205313	-0.0893733	-0.0668929	0.127765	-0.00171473	-0.0388851
gglob	-0.14338	0.00127166	0.205695	-0.0528258	0.0313051	0.0664945	-0.0456982	0.0128019
bili	0.018835	-0.0424112	0.157238	0.0902413	0.0992775	-0.231536	-0.0497189	0.169445
GR	0.0365128	0.0514541	0.0773705	-0.0137694	-0.0295827	-0.0950535	0.108729	0.0691101
plaq	0.165819	0.0316062	0.116347	-0.18042	0.142791	0.040914	-0.0403241	-0.0991732
GB	0.306559	-0.0596865	-0.0175199	-0.206734	0.0161307	-0.0447594	-0.0133794	-0.254422
alcNE	0.0831004	-0.00117648	-0.353214	-0.285116	0.0737546	0.320049	-0.196271	0.381496
alcMO	-0.0852147	-0.172744	0.112442	-0.107298	-0.0549052	-0.00114493	-0.138208	-0.223271
alcEX	-0.0881031	-0.0011112	0.211942	-0.088418	0.222651	-0.077701	0.209531	0.234316
alcMQ	0.11455	0.205206	0.00299175	0.398165	-0.160541	-0.157282	0.0887053	-0.250263
dosOH	-0.0785162	0.014554	0.221224	-0.00380007	0.180303	-0.111411	0.210217	0.0707486
tabac max	0.335379	-0.112315	0.0632966	0.00297617	-0.234817	0.0188219	-0.0391565	0.151505
tabEX	0.108947	-0.283173	0.186831	-0.113472	-0.157501	0.126996	0.225306	0.241204
tabOUI	0.284662	0.00207377	-0.0532179	0.0662086	-0.160626	-0.0970419	-0.288926	0.00170279
menOUI	-0.0498348	0.265324	-0.0734884	0.0207266	0.136631	0.0754624	-0.0874645	-0.0454671
grosOUI	-0.0846653	-0.0172502	0.0640948	-0.00355547	0.00754362	-0.161796	0.0415082	-0.10279
tabMQ	-0.11849	0.0834297	-0.0811132	0.0318376	0.105423	0.00764093	0.0472025	-0.0214828
menMQ	0.0472333	-0.103721	-0.0291286	0.272186	-0.220723	0.00168809	0.252853	-0.00240356
grosMQ	0.0788221	-0.269603	-0.0301587	0.0581994	-0.0827024	0.189905	0.0319324	0.191762
dure cycle	-0.0354659	-0.204719	0.0807743	0.0347979	-0.0351674	-0.0106709	0.0579401	0.0337407

	Component 17	Component 18	Component 19	Component 20	Component 21	Component 22	Component 23	Component 24
exM	0.0341745	-0.0224213	0.0475468	-0.0658395	-0.0105007	0.071615	0.0241256	-0.0719383
datNAIS	0.150296	0.0924832	0.0772761	0.19731	0.292622	-0.158948	-0.208414	-0.127063
datDIAG	0.133259	0.0416292	-0.0441428	0.1098	0.00199732	0.0979306	-0.142012	0.0803025
pas	-0.125412	0.0543765	-0.0520116	-0.0773058	-0.11719	0.100373	-0.031913	-0.0182539
pad	-0.186081	0.0492938	-0.10011	0.00443355	-0.130155	0.0879437	-0.0984233	-0.0363189
guyader fib	0.0595981	-0.0232633	-0.135301	-0.000288342	-0.0721673	0.059196	0.0591762	-0.0282571
F1	-0.0737977	0.104199	-0.0513566	0.0764404	-0.233815	-0.223226	-0.063926	-0.199408
F2	0.236827	0.083903	-0.0377446	0.046028	-0.0657589	-0.0458347	0.140886	0.10595
F3	0.0215397	0.0243574	-0.0202509	0.0783939	-0.0343904	-0.0385102	-0.197357	0.164876
F4	0.00368997	-0.0956901	-0.0518048	-0.0503661	0.0114309	-0.0359104	0.0792278	-0.0890383
elasticite	0.0250484	0.0378088	0.221593	-0.0362049	-0.0246224	-0.164841	0.0778733	-0.0116816
poids	-0.0582415	-0.081976	-0.191512	-0.0761622	-0.0341064	-0.0376506	0.0785351	0.180532
taille	-0.0792796	-0.113133	-0.113519	-0.0525484	0.0978164	0.0986337	-0.0638477	-0.0330911
tp	-0.0112648	0.00266993	0.143571	-0.0372847	-0.00511196	-0.0399631	0.113489	-0.149782
uree	-0.134625	0.0271731	-0.0458936	-0.145393	0.0132271	0.119324	0.431638	0.128755
crp	-0.0636571	-0.036448	-0.155619	0.0447785	0.0772423	0.0784319	-0.00446666	-0.0507755
trigly	-0.127914	-0.0627041	0.227168	-0.158091	0.081157	0.168528	0.267133	-0.00046441
chol	0.059457	-0.203079	-0.172502	-0.0103676	0.294392	0.0584243	0.0477356	0.0877737
glyc	-0.157301	0.0836169	0.0627157	-0.106966	0.128244	0.0475219	0.0303802	0.284565
ca	0.067821	-0.0359806	-0.171914	0.198363	0.192002	0.024871	-0.0428825	0.0365846
pho	-0.0410501	-0.117195	-0.573846	-0.0140396	-0.181805	0.148369	-0.0370658	0.170792
palc	-0.114257	0.169382	0.199023	0.160658	0.0025244	0.261004	-0.254677	-0.0135725
afp	0.457345	0.10451	0.186005	-0.338695	-0.275446	0.0204958	-0.140318	0.0417539
uriq	0.159153	0.0734694	0.0549767	0.0184037	-0.130269	-0.126763	0.0430957	0.323269
asat	-0.0184763	-0.0791999	0.0737502	0.0865308	-0.0432137	-0.158117	0.045544	-0.107417
alat	-0.00445523	-0.125998	-0.155387	0.0296575	-0.196885	-0.229083	-0.00762844	-0.193869
ggt	-0.190536	-0.0272731	0.132033	-0.110763	-0.0292655	0.362305	-0.133286	-0.153938
creat	0.118258	-0.0433044	0.0257387	0.157194	0.144739	-0.204308	-0.0566419	0.313975
prot	-0.00105068	0.0760516	-0.0619301	-0.0769977	-0.0935761	0.054302	-0.177841	0.14406
alb	-0.143511	0.0578287	-0.00935214	-0.0503666	-0.1581	0.0664355	-0.3297	0.116302
alg	-0.00831482	-0.04353	0.043518	0.0827206	0.217122	0.0181126	0.152556	-0.220342
a2g	0.17655	0.0522293	-0.13158	0.107426	0.0408806	-0.0518116	0.0358839	0.0219196
bglob	0.143428	-0.0775924	-0.0747951	-0.12906	-0.0398161	0.0220486	0.274572	0.0380423
gglob	-0.0274392	0.0139574	-0.0391193	-0.0465273	-0.0133662	-0.0687088	0.0349154	0.0376341
bili	-0.0972346	-0.0150136	-0.0156957	0.0418732	0.0610331	-0.00719678	-0.0506834	-0.0270408
GR	-0.121966	0.0421006	-0.0354363	0.0823247	-0.0424676	-0.305807	0.0315282	-0.179452
plaq	0.180379	-0.204775	0.0840142	-0.114272	-0.133673	-0.00880178	-0.0338459	-0.210892
GB	-0.0908312	-0.0393702	-0.05335	-0.0634462	-0.140835	-0.148066	0.15675	-0.128265
alcNE	-0.269566	-0.218029	-0.0322384	-0.184009	0.0715252	-0.0905018	-0.246413	-0.0589447
alcMO	0.154119	0.270538	-0.286429	0.054419	0.0499272	0.219244	0.129278	-0.252462
alcEX	-0.0237349	0.163059	0.0148829	-0.0282682	-0.0847324	-0.165967	-0.0686014	-0.044364
alcMQ	0.10515	-0.350326	0.159799	0.107551	0.0307765	0.00877981	0.0573989	0.116942
dosOH	0.0299224	0.0998716	-0.0283736	-0.0135581	-0.0206753	-0.00644606	0.00779466	-0.100178
tabac max	0.0257663	-0.0819468	0.00428654	0.31189	0.126001	0.0851867	0.0100618	-0.137454
tabEX	0.302138	-0.431979	0.067507	0.0664821	-0.0734716	0.268581	-0.0863213	-0.0271667
tabOUI	-0.151153	0.230836	0.0890034	-0.00474264	0.237404	-0.0816538	0.0992131	0.126084
menOUI	0.0977941	-0.0407572	0.0222443	0.155687	0.157941	0.0101346	-0.0981846	0.0133065
grosOUI	-0.164451	-0.283121	-0.00360435	-0.0506218	0.0354819	-0.249198	-0.120661	0.114051
tabMQ	0.0355894	-0.0431411	-0.126858	0.184893	-0.117714	0.0325208	0.0016049	-0.203595
menMQ	0.209077	0.101264	-0.217211	-0.555764	0.448947	-0.134679	-0.222027	-0.164344
grosMQ	0.0928077	0.326257	-0.0862228	0.163233	-0.0341313	0.0932976	0.0496221	0.0709274
dure cycle	-0.0928717	-0.0565004	-0.0441577	0.080357	-0.0390513	-0.146963	-0.00324888	0.126937

	Component 25	Component 26	Component 27	Component 28	Component 29	Component 30	Component 31	Component 32
sexM	0.0586349	-0.0287195	-0.0200562	0.055379	0.0476856	-0.0936057	0.105536	-0.0307588
datNAIS	-0.265508	0.197367	0.0455555	-0.091349	-0.287647	0.00314568	-0.322797	0.0702419
datDIAG	0.169403	-0.0767098	-0.0183529	-0.0989473	-0.00367538	0.0241331	-0.0300525	0.202703
pas	0.0554517	-0.044168	0.0142841	-0.155672	0.104858	-0.0885861	0.0646207	0.274723
pad	0.177568	-0.0415815	-0.0530367	0.0689074	0.183727	-0.112937	-0.135927	-0.206771
guyader fib	0.067621	0.0244979	0.124363	-0.015306	0.0542184	-0.110215	-0.0011895	-0.105684
F1	-0.201907	-0.136387	0.183107	0.108144	0.0210731	-0.348884	0.0793877	-0.184172
F2	-0.283565	0.144644	0.0677287	0.110119	0.0196364	-0.183583	-0.0173679	-0.0598459
F3	0.266592	-0.0196839	0.123055	0.0746675	0.152211	-0.0941718	-0.0326103	0.0210996
F4	0.202373	0.0686332	0.0469775	-0.120515	-0.0418524	0.0206728	0.182796	-0.0737178
elasticite	0.038123	0.00829688	-0.0556526	0.118748	-0.0580781	0.0651587	0.011335	-0.123926
poids	-0.0291407	0.00161507	0.205663	-0.269817	-0.118115	0.415613	-0.264975	0.0196157
taille	0.0939143	0.0152425	0.106811	-0.021288	0.0520353	0.180566	-0.289754	-0.0835025
tp	-0.00929248	-0.202955	-0.288243	0.0550268	-0.0963761	0.259915	-0.0782335	-0.0461929
uree	-0.32832	0.217068	0.0554327	-0.260529	0.0339213	-0.0929595	0.0986729	0.00679633
crp	-0.112516	-0.249025	0.114916	0.0360609	-0.229473	-0.138603	0.0643444	-0.163906
trigly	0.274836	0.0970978	0.184942	0.0628764	-0.0112586	-0.210157	-0.19478	0.240986
chol	-0.0166187	-0.0211903	0.13524	0.247183	-0.00242586	0.0386627	0.0673534	-0.00435896
glyc	-0.34809	-0.441253	-0.20462	0.153372	0.422206	0.053326	-0.0751615	0.110047
ca	0.0595886	-0.0590465	-0.149613	-0.320122	0.0594491	-0.171324	-0.0896368	-0.109141
pho	-0.0100772	0.122337	-0.345036	0.19645	-0.106594	-0.0230629	-0.165497	0.0507525
palc	0.0334056	0.349408	-0.17335	0.0712651	0.17159	0.19999	0.0709247	-0.23158
afp	-0.0516651	-0.18233	0.0700777	-0.0544392	0.021862	0.133785	-0.033008	0.193
uriq	-0.0290706	0.0609976	-0.285734	-0.179648	-0.123279	0.0196663	0.226396	-0.146439
asat	-0.0925119	0.0678044	0.00675754	0.0190324	0.101496	0.043424	-0.139742	0.121582
alat	-0.15825	-0.119478	0.0885216	-0.0634011	0.12199	0.0203039	-0.186138	0.0564347
ggt	-0.202305	0.0467306	-0.0314861	-0.150031	-0.299415	0.035833	0.130077	0.118264
creat	0.0886058	0.0561807	-0.0196262	-0.150363	0.172821	-0.106183	0.121845	0.130979
prot	-0.124109	0.0707765	0.116672	0.139997	-0.0710141	-0.0241281	-0.039238	0.0708873
alb	-0.217339	-0.059764	0.18002	-0.0859926	-0.127329	-0.0658035	0.0599031	-0.0313637
alg	-0.0130126	-0.252532	-0.246057	-0.197226	0.0221259	-0.12216	-0.177075	-0.0142752
a2g	0.175361	-0.108378	0.122221	0.104407	-0.212833	-0.0348793	0.0877849	0.16518
bglob	0.04508	-0.0489346	0.0870209	0.214804	-0.109781	0.250018	0.164818	-0.358537
gglob	-0.0673523	0.338218	-0.0481543	0.300107	0.127163	-0.0131337	-0.0469728	0.25557
bili	-0.05395	-0.107318	-0.045967	0.176571	-0.0753833	0.11145	-0.0590981	-0.120632
GR	0.0239758	0.013033	-0.252237	0.232822	-0.153504	0.114635	0.103955	0.33992
plaq	-0.082423	0.190716	0.0949919	0.0161628	0.297706	0.0776059	-0.252818	-0.166778
GB	-0.0707346	0.231819	-0.206874	-0.0718204	-0.0506886	-0.105428	0.0183452	0.0727588
alcNE	0.00236824	-0.0650061	0.0875781	0.0702148	-0.0794427	0.00662228	0.184821	0.0890346
alcMO	-0.0582019	-0.0307826	0.051268	-0.0528839	0.175144	0.140138	0.181076	0.171483
alcEX	0.108745	-0.0214442	-0.139468	-0.0504209	-0.0420942	0.0958492	-0.0430904	-0.0826524
alcMQ	-0.0512689	-0.10212	0.0581627	0.0729388	-0.0966612	0.000234685	0.0242415	0.0932719
dosOH	0.0566744	-0.0843553	-0.0238995	0.00831725	-0.0366064	0.106804	0.121288	0.0494521
tabac max	-0.151882	0.0322526	0.137045	0.087086	0.184392	0.152289	0.220909	0.0138502
tabEX	-0.115385	-0.000419205	-0.19906	0.126328	-0.0618452	-0.115943	-0.00143723	0.0752625
tabOUI	-0.0309627	0.0342766	0.166775	0.191984	-0.0436999	0.0586881	-0.0394847	0.0405589
menOUI	-0.137833	0.0437703	0.00517041	0.0340848	0.0337292	0.0139543	0.114057	-0.04927
grosOUI	-0.0873799	0.0805994	-0.0145528	-0.156671	0.111673	0.166009	0.172121	0.00491217
tabMQ	0.00987798	-0.00379895	0.122039	-0.106854	0.1981	0.21065	0.226433	0.150588
menMQ	-0.0254893	0.108277	-0.0969042	-0.0212033	0.0820536	-0.0526955	0.104385	-0.0516638
grosMQ	-0.0591723	-0.0167636	0.0653603	0.0719592	-0.1014	0.104301	-0.165595	0.0205382
dure cycle	-0.0315389	0.00182568	0.0879974	-0.0634617	-0.0233352	0.20997	0.00793717	0.0278239

	Component 33	Component 34	Component 35	Component 36	Component 37	Component 38	Component 39	Component 40
sexM	-0.0339014	0.0379576	-0.0175446	0.0199391	0.04904	0.0266353	0.0976398	0.00959387
datNAIS	0.00240056	-0.0786073	0.102513	-0.0476843	0.0354302	0.189478	0.196606	0.16314
datDIAG	-0.00946266	0.117279	0.0914775	0.112563	0.081254	-0.109554	0.118055	0.550895
pas	-0.00390386	0.132074	-0.0329633	-0.249141	-0.145669	-0.101768	-0.394588	0.0331836
pad	-0.135479	-0.0154135	-0.00736872	0.312375	0.0902132	0.0782724	0.322754	0.0795047
guyader fib	0.0793052	0.0481936	0.0078992	0.105584	-0.145918	-0.212936	0.225153	0.261316
F1	0.0261374	-0.107013	-0.0253811	-0.0385638	-0.155135	-0.0053182	0.108993	-0.0821263
F2	-0.0116881	-0.216353	-0.0701521	-0.0201967	-0.0310063	-0.00174018	0.0708103	-0.0149211
F3	0.0910974	-0.0775844	-0.0322855	0.0249071	-0.0356874	0.0401291	0.0211555	0.0365816
F4	0.00149844	0.0370314	-0.0131733	0.0259833	-0.0419431	-0.0301626	-0.0469701	0.116218
elasticite	-0.0626546	-0.096046	-0.0459808	-0.0262207	0.0926226	0.00387826	-0.0260724	-0.0616689
poids	0.152849	-0.0733199	-0.118562	0.17564	0.0582142	-0.0579848	0.0142052	-0.159042
taille	-0.0467874	0.0792056	0.177713	-0.202808	-0.159708	0.0475344	0.131807	-0.0300178
tp	-0.3655	-0.0989629	0.339317	0.114646	-0.0452423	-0.24084	0.0167389	-0.0268202
uree	-0.0716857	0.00196402	0.0583331	-0.0103584	0.0402971	0.0720682	0.0476876	0.0796633
crp	0.0702795	-0.0304053	-0.0431022	0.0526004	0.113081	-0.218891	-0.0887872	0.049958
trigly	0.128153	-0.391234	0.0522133	-0.084627	0.163674	-0.17965	0.0627075	-0.0361188
chol	0.184505	0.419174	0.0156792	0.0674372	0.0696305	0.164517	0.0571825	-0.0390304
glyc	0.0329998	0.0287068	-0.0141445	-0.00128028	-0.0195007	0.035973	0.109384	0.0332273
ca	-0.0214315	-0.218478	-0.22613	0.131422	-0.285511	-0.0968159	0.0676583	-0.289788
pho	-0.0497353	-0.222143	-0.050295	-0.219946	0.0540365	-0.00484141	-0.0192675	0.0489178
palc	0.282688	-0.0763168	0.0119811	-0.055558	-0.0128251	0.161599	-0.085272	-0.152281
afp	0.222418	-0.0891072	0.0108219	-0.0149202	-0.112524	-0.0457958	0.200046	-0.143456
uriq	-0.0106449	0.0643053	-0.155498	0.0930969	0.427308	0.00906179	0.0402402	0.0445299
asat	-0.174999	-0.057405	0.0635665	-0.121448	-0.0174457	0.160872	-0.144398	0.0949213
alat	0.0217705	0.213285	0.00771387	0.0956495	0.109746	0.104337	-0.176657	-0.176927
ggt	-0.284443	0.175233	-0.296664	0.0398096	-0.222229	-0.0533708	0.221625	-0.0190099
creat	-0.351917	-0.0239293	0.111569	-0.159458	-0.273076	0.133819	0.0063706	0.0269851
prot	-0.0490144	0.0167726	0.0934817	-0.00765662	0.017914	-0.0144112	-0.0728083	-0.0482118
alb	0.018095	-0.13661	0.200195	-0.219162	0.204487	0.0347253	-0.0538034	0.191199
alg	0.213702	-0.0533413	-0.0529351	-0.21881	0.203474	0.0653594	-0.0364114	0.12979
a2g	-0.280998	0.0506895	0.0367626	-0.119809	0.271484	0.0517368	0.000180379	-0.364832
bglob	0.000174919	-0.0902464	0.0361745	-0.273163	-0.281284	0.109738	0.0137374	0.213584
gglob	-0.149863	0.0399361	0.0150585	0.235731	0.0513098	-0.20646	0.0291706	-0.044256
bili	-0.0780756	-0.151255	0.0939647	0.00933412	0.0652573	-0.0978618	0.00133755	-0.0338461
GR	0.234139	0.00627369	-0.383543	-0.153848	-0.119101	-0.0376305	0.134731	0.110198
plaq	-0.239783	0.0261218	-0.384943	-0.0281172	0.152555	-0.0575174	-0.17527	0.204952
GB	0.260913	0.118906	0.442878	0.19331	-0.125902	0.0637738	0.0323949	-0.0371144
alcNE	-0.0592065	-0.241231	0.00157887	0.222552	0.00489932	0.188928	-0.0896027	0.0545986
alcMO	-0.0428199	-0.28187	-0.00528278	0.193512	0.0230293	0.232678	-0.0779668	0.0812778
alcEX	-0.066423	0.00384779	0.0261867	-0.0350128	0.0116867	-0.00484085	-0.0814585	0.0413112
alcMQ	0.0380202	-0.162135	-0.0618759	0.274333	-0.0666117	0.227549	-0.146573	0.141663
dosOH	-0.00782208	-0.192059	-0.00710034	0.216989	-0.0303036	0.259323	-0.182143	0.0456356
tabac max	-0.00584236	0.00542141	0.047404	-0.123203	0.147172	-0.158397	0.128139	-0.100699
tabEX	0.0605349	-0.0396848	0.0599713	0.0174317	-0.0866687	0.00877882	0.0409533	-0.0679622
tabOUI	-0.0317323	-0.0352456	-0.184341	0.0279529	-0.0277162	0.00401064	0.0511057	0.0466422
menOUI	0.111834	-0.0570543	0.0895734	0.135759	-0.0634314	-0.493272	-0.343044	0.07334
grosOUI	0.0516769	-0.204514	-0.0124587	-0.0617787	0.0585268	-0.141014	0.119301	-0.0129354
tabMQ	-0.00302949	-0.0807731	0.0994457	-0.12543	0.148849	-0.0917973	0.304149	-0.000421556
menMQ	-0.00450142	-0.0329759	0.0188287	-0.030136	0.0362532	-0.0820603	-0.0172831	-0.0217176
grosMQ	0.0292687	0.0627893	-0.0157626	0.116636	-0.156072	-0.125533	-0.153352	0.0754687
dure cycle	0.0605185	-0.0677078	-0.0314954	0.00358403	-0.145229	-0.0694992	-0.000970913	-0.010004

	Component 41	Component 42	Component 43	Component 44	Component 45	Component 46	Component 47	Component 48
sexM	-0.0736291	0.0300106	0.000924761	-0.00776472	-0.0563656	0.0856758	-0.717577	0.0016539
datNAIS	-0.0586745	0.00452056	-0.089376	-0.141136	0.110214	0.0447192	-0.0604947	0.00493643
datDIAG	-0.0862682	-0.00883609	0.0274449	-0.204775	0.11526	0.0442659	-0.089209	-0.0123075
pas	0.212646	-0.00172096	-0.114603	-0.144987	0.258743	0.0573139	-0.0743972	-0.0566088
pad	-0.206609	0.0959942	0.123733	0.159489	-0.178946	-0.0469792	0.0822428	0.0842029
guyader fib	0.222709	-0.0904669	-0.353008	0.130828	-0.0495626	0.0691264	0.238937	0.0748759
F1	0.25276	-0.0666606	0.0106439	0.00864864	0.0421538	0.0154048	-0.0701739	-0.09741
F2	0.142575	-0.0134574	-0.0439777	0.0258105	-0.0177017	0.0039179	-0.119635	-0.0876813
F3	0.225079	0.0133718	0.183576	-0.0302098	0.00160456	-0.031228	-0.13842	-0.105201
F4	0.0810835	-0.112251	-0.112113	0.0732859	-0.00827837	0.0200137	-0.113283	-0.114944
elasticite	0.0934118	-0.0111227	0.0783951	0.0361529	0.0268725	0.0362888	-0.131837	-0.0501648
poids	0.169718	-0.381636	0.0905811	-0.0876977	-0.191325	-0.00363567	-0.0234593	-0.021666
taille	0.194411	0.526466	-0.165277	0.226014	0.197515	-0.0250419	0.0573225	-0.0230562
tp	0.152655	-0.176507	-0.220925	-0.00929632	0.0501958	0.084174	-0.0621742	-0.0359065
uree	-0.0649003	0.0847325	-0.101698	0.106848	0.0342166	0.0139531	0.0558294	0.00682667
crp	-0.165749	0.0160678	-0.20989	-0.114655	0.143044	0.0156379	0.0404031	0.0253916
trigly	-0.154856	0.0559284	-0.0714373	-0.0433802	0.0140273	-0.00963993	-0.00581505	-0.041912
chol	0.219712	-0.065038	-0.0108292	-0.00245275	0.00228647	-0.0457702	-0.0964852	-0.110654
glyc	0.0321069	0.0137703	-0.0251418	-0.0589851	0.016697	-0.0365634	0.039629	0.0151758
ca	-0.0204358	0.0980355	0.0388201	-0.263403	0.199891	-0.0763011	-0.0142442	0.0305707
pho	-0.0165755	-0.0749353	-0.00053683	0.00832298	-0.0703565	0.0164444	-0.0776298	-0.00130618
palc	-0.0154982	-0.143669	-0.279092	0.06557	0.0652574	-0.0113895	0.0256231	0.00736958
afp	-0.044876	0.0907351	-0.0726401	0.0135158	-0.0599452	-0.0824066	0.0167132	0.0124987
uriq	0.155129	0.263547	-0.0170215	-0.0416772	0.193165	0.0155519	0.0485675	0.0230214
asat	0.178008	0.175918	0.368017	-0.247659	-0.143459	-0.0220262	0.113277	0.118576
alat	-0.48665	-0.0307895	-0.104136	0.0636254	0.203513	-0.0231503	-0.0909414	-0.0214378
ggt	0.0500026	0.0151682	0.132808	0.0786413	-0.117314	-0.0767858	-0.052927	-0.0584151
creat	-0.182473	-0.255788	-0.146839	0.199121	-0.155662	0.0178871	-0.02304	-0.00492961
prot	-0.0630982	0.00299928	0.0172364	0.0412871	-0.149704	0.568419	0.135525	-0.158664
alb	0.0230754	-0.102211	-0.0326973	0.0861467	-0.0197663	-0.348329	-0.0679175	0.141567
alg	0.140439	-0.0997325	0.0334959	0.32251	-0.209915	-0.00553939	-0.112627	-0.00746679
a2g	0.0700198	0.118405	-0.0464942	0.205142	-0.0683851	-0.119393	0.0858789	0.0702498
bglob	-0.24361	0.0177905	0.148957	-0.17922	0.0574328	-0.116878	0.007871	0.0357126
gglob	0.0630785	-0.0309022	-0.12675	-0.09351	0.11584	-0.303447	-0.113059	0.0750179
bili	0.129567	-0.021424	0.0273002	-0.0704742	0.12475	0.0656113	-0.054265	-0.0601193
GR	-0.0854535	0.0707654	-0.120912	0.0518182	-0.093077	0.0108427	0.116502	0.0281063
plaq	0.0776479	-0.0192745	-0.0657804	0.0708205	0.00832902	0.029321	-0.0117111	0.0282792
GB	0.0636784	0.0375391	0.184117	0.000260161	-0.0188457	-0.043728	-0.0518413	-0.0166583
alcNE	0.0445667	0.0674535	-0.060642	-0.0151786	0.000789353	-0.0436105	0.0362689	-0.0499466
alcMO	0.0577836	0.0540348	-0.039272	0.0736759	-0.0174096	-0.119107	0.0504907	-0.203898
alcEX	-0.0836908	-0.0412315	0.0150315	0.0598887	0.0359378	-0.351887	0.0676611	-0.466208
alcMQ	0.044125	0.06701	-0.13655	0.0678346	-0.00115085	-0.146471	0.0442157	-0.221438
dosOH	0.0516322	0.0674073	-0.0716653	0.0342698	0.0438507	0.318975	-0.0578499	0.412631
tabac max	-0.0628207	0.0932989	-0.152463	-0.296888	-0.302261	-0.0162646	-0.0264237	-0.0542702
tabEX	-0.0104299	-0.140859	0.1108	0.206213	0.236401	0.0309659	0.0490141	0.0287891
tabOUI	-0.0502992	-0.198655	0.226702	0.25725	0.413803	0.0319471	0.0193785	0.0266923
menOUI	-0.0656269	0.118443	0.275187	0.262178	-0.147915	-0.0984946	0.114314	0.120517
grosOUI	-0.0952558	0.217108	0.0446147	0.108762	0.0329499	0.228153	-0.131026	-0.325148
tabMQ	0.0363709	-0.157064	0.25116	0.137158	0.335347	0.0800094	0.0422044	0.0344649
menMQ	-0.0269983	-0.0207135	0.0509464	0.0022021	-0.0201022	-0.0141467	-0.0160393	0.0493223
grosMQ	-0.0586855	0.225715	0.0366738	0.201018	-0.0676516	0.0884302	-0.24552	-0.231186
dure cycle	0.027838	0.132832	-0.106463	0.173484	-0.0381629	-0.173546	-0.305189	0.421892

	Component 49	Component 50	Component 51	Component 52
sexM	-0.0792454	0.433417	-0.0482446	0.0475142
datNAIS	-0.0474644	-0.00218067	-0.0131892	0.0452126
datDIAG	-0.023065	-0.109371	0.0961057	-0.0786615
pas	-0.0211864	0.035982	0.104926	-0.0571217
pad	-0.0194668	-0.0602228	-0.107008	-0.0370921
guyader fib	0.10418	0.384544	0.229919	0.00517613
F1	0.000868482	-0.11086	-0.0150469	-0.07846
F2	-0.0848495	-0.217122	-0.0947882	0.0625848
F3	-0.0315267	-0.26251	-0.0464232	0.152211
F4	-0.073953	-0.329848	-0.458913	0.31674
elasticite	-0.0189299	-0.153484	0.227649	-0.58394
poids	0.0621231	0.0412997	-0.0607261	-0.0328627
taille	-0.0354494	-0.148262	-0.0585635	-0.105983
tp	-0.00754402	-0.0652069	-0.180387	0.00148275
uree	-0.0342957	-0.0158115	-0.0345058	0.0385747
crp	-0.0472836	0.042897	-0.393466	-0.275265
trigly	-0.0447057	-0.0508417	0.0329542	0.0271956
chol	0.0312454	-0.0747204	-0.0240631	-0.145463
glyc	-0.0149665	0.0356828	-0.0810988	0.102151
ca	0.0406532	0.0691661	0.0253444	0.00464505
pho	-0.0182516	-0.0568545	0.057334	-0.15161
palc	0.0354027	0.0940298	-0.0983774	-0.0169683
afp	0.0370805	-0.0743771	-0.0577745	-0.064879
uriq	-0.083915	-0.0547468	0.0166109	0.0571952
asat	0.00808458	0.251812	-0.350762	-0.047666
alat	0.00505069	-0.197511	0.139528	0.0834544
ggt	0.0174962	-0.151801	0.139938	-0.0202249
creat	0.0518824	-0.104499	0.00926697	-0.103494
prot	-0.378174	0.0457052	0.00296531	0.00296144
alb	0.242599	0.0227241	-0.0345693	0.0723042
alg	0.0432815	-0.107952	0.090452	-0.0593652
a2g	0.127306	0.184848	0.00391413	0.155932
bglob	0.0961635	-0.0186944	0.101113	0.0631591
gglob	0.190055	-0.0921048	-0.0383631	-0.0951078
bili	-0.0234627	-0.0603197	0.393393	0.486234
GR	0.00494439	-0.0240989	-0.128542	0.121774
plaq	0.0140436	0.03232	0.0161052	0.0784207
GB	0.00879324	0.00219909	0.0867298	0.0339687
alcNE	-0.0414313	0.0379153	0.0332329	-0.0388185
alcMO	-0.107882	0.0484938	0.0578738	-0.0134614
alcEX	-0.261638	0.155203	-0.0147434	-0.0723165
alcMQ	-0.0865641	0.0760765	0.0861247	-0.0352695
dosOH	0.261642	-0.166715	0.0331944	-0.0714418
tabac max	-0.0396728	-0.129958	0.111865	-0.0386041
tabEX	-0.00627004	0.120692	-0.119704	0.0599311
tabOUI	-0.0154623	0.0642336	-0.037607	-0.00328725
menOUI	-0.0526817	-0.0824347	0.0463887	-0.00555134
grosOUI	0.349968	0.0808942	-0.0388384	-0.0233045
tabMQ	-0.0923319	0.0422202	-0.0392655	-0.114151
menMQ	-0.0546623	0.0152417	0.00452843	0.00692904
grosMQ	0.320671	0.0920624	-0.0873226	0.0239268
dure cycle	-0.522808	0.0452348	0.037362	0.00231575

G.4 ACP synthétique

Variables sélectionnées

Variable	libellé	remarque
sexe male	sexM	1= homme et 0= femme
date du diagnostic	DIAG	
âge au diagnostic	age	
fer sérique au diagnostic	fer	
ferritine sérique au diagnostic	frt	
CHF au diagnostic	chf	par biopsie, à défaut par IRM
transferrine sérique au diagnostic	transf	
Iron Removal Index	pente	
Hématies	gr	
hémoglobémie au diagnostic	hb	
METAVIR F1	F1	1 si présent 0 si autre stade
METAVIR F2	F2	
METAVIR F3	F3	
METAVIR F4	F4	
Biopsie manquante	FMQ	1 si manquant 0 si biopsie connue
Composante 2 de l'ACP sur les présentations cliniques	PClin_2	les composantes caractéristiques des différents syndromes ont été sélectionnées
Composante 3 de l'ACP sur les présentations cliniques	PClin_3	
Composante 5 de l'ACP sur les présentations cliniques	PClin_5	
Composante 6 de l'ACP sur les présentations cliniques	PClin_6	
Composante 7 de l'ACP sur les présentations cliniques	PClin_7	
Composante 8 de l'ACP sur les présentations cliniques	PClin_8	
Composante 10 de l'ACP sur les présentations cliniques	PClin_10	
Composante 21 de l'ACP sur les présentations cliniques	PClin_21	
Composante 22 de l'ACP sur les présentations cliniques	PClin_22	
Composante 25 de l'ACP sur les présentations cliniques	PClin_25	
Composante 27 de l'ACP sur les présentations cliniques	PClin_27	
Composante 29 de l'ACP sur les présentations cliniques	PClin_29	
Composante 30 de l'ACP sur les présentations cliniques	PClin_30	
Composante 31 de l'ACP sur les présentations cliniques	PClin_31	
Composante 32 de l'ACP sur les présentations cliniques	PClin_32	
Composante 38 de l'ACP sur les présentations cliniques	PClin_38	
Composante 46 de l'ACP sur les présentations cliniques	PClin_46	
Composante 53 de l'ACP sur les présentations cliniques	PClin_53	

Variable	libellé	remarque
alcool consommation faible	alcNE	1 si présent 0 si autre situation
alcool consommation modérée	alcMO	
alcool consommation excessive	alcEX	
alcool consommation inconnue	alcMQ	
tabac consommateur actuel	tabOUI	
triglycérides sériques	trigly	
cholestérol total	chol	
uricémie	uriq	
protéinémie	prot	
gamma globulines sériques	gglob	
phosphorémie	pho	
poids au diagnostic	poids	
taille au diagnostic	taille	

Valeurs propres

Component Number	Eigenvalue	Percent of Variance	Cumulative Percentage
1	4.66306	10.137	10.137
2	3.10835	6.757	16.894
3	2.0617	4.482	21.376
4	1.93049	4.197	25.573
5	1.71087	3.719	29.292
6	1.56407	3.400	32.692
7	1.48336	3.225	35.917
8	1.31543	2.860	38.777
9	1.30949	2.847	41.624
10	1.24699	2.711	44.334
11	1.19696	2.602	46.936
12	1.14398	2.487	49.423
13	1.11352	2.421	51.844
14	1.10517	2.403	54.247
15	1.05638	2.296	56.543
16	1.04242	2.266	58.809
17	1.0381	2.257	61.066
18	1.01864	2.214	63.280
19	1.00378	2.182	65.463
20	1.00131	2.177	67.639
21	0.999092	2.172	69.811
22	0.975239	2.120	71.931
23	0.957489	2.081	74.013
24	0.94873	2.062	76.075
25	0.917376	1.994	78.070
26	0.868334	1.888	79.957
27	0.838696	1.823	81.781
28	0.819495	1.782	83.562
29	0.786056	1.709	85.271
30	0.725082	1.576	86.847
31	0.669123	1.455	88.302
32	0.645289	1.403	89.705
33	0.599629	1.304	91.008
34	0.594356	1.292	92.300
35	0.552358	1.201	93.501
36	0.510827	1.110	94.611
37	0.442399	0.962	95.573
38	0.416348	0.905	96.478
39	0.335185	0.729	97.207
40	0.297532	0.647	97.854
41	0.284002	0.617	98.471
42	0.232877	0.506	98.977
43	0.182505	0.397	99.374
44	0.164587	0.358	99.732
45	0.103316	0.225	99.957
46	0.01999	0.043	100.000

Coefficient des variables centrées réduites dans la détermination des composantes.

	Component 1	Component 2	Component 3	Component 4	Component 5	Component 6	Component 7	Component 8
sexM	0.372518	-0.119374	0.00909986	-0.142741	-0.0123849	-0.0354883	0.0353459	0.0772565
DIAG	-0.111058	-0.124777	0.0501851	-0.0766113	0.471883	0.202534	-0.150055	-0.101737
age	0.0021756	0.165446	0.00630887	0.350807	0.330186	-0.0668325	-0.0479055	0.0553269
fer	0.210923	0.0234288	-0.0315909	0.0580179	-0.240524	0.00889995	-0.0694201	0.0388189
frt	0.291559	0.302023	0.0433068	0.0313811	0.0597549	0.0338466	-0.0356898	0.0668562
chf	0.208577	0.253735	-0.0453694	0.0661261	0.134269	0.197913	-0.097269	0.189805
transf	-0.0287694	-0.0976544	0.255886	0.128441	-0.220594	-0.0737408	-0.0772056	-0.149296
pente	0.282828	-0.0805693	-0.0704196	-0.255487	0.159791	0.105111	-0.101072	-0.151945
gr	0.173903	-0.370696	0.0244113	0.110514	-0.107016	0.0258677	0.0870697	0.165097
hb	0.243938	-0.341545	0.0357483	0.0968481	-0.0471326	0.0143251	0.012091	0.127503
F1	-0.0550577	-0.197239	-0.0362933	0.0517848	0.302198	-0.293637	0.0608727	-0.18858
F2	0.0457617	-0.0391961	-0.054888	0.039183	-0.114028	0.38942	-0.305697	0.038234
F3	0.0918556	0.0537434	0.00881871	0.0470236	-0.027659	0.125353	-0.216891	-0.181016
F4	0.12793	0.377067	0.157392	-0.149319	0.138257	-0.0253768	0.128996	0.169673
PClin_2	0.232966	0.305826	-0.0678467	0.146616	-0.078535	0.0300026	0.269341	-0.00758692
PClin_3	0.0885264	0.0978515	0.125497	-0.108697	0.176278	-0.199901	-0.16415	0.1276
PClin_5	0.0125058	-0.133091	-0.205792	0.155008	-0.182527	0.0167057	0.0764918	0.204052
PClin_6	-0.0751994	-0.0516399	-0.132572	0.127349	0.019035	0.0469107	0.132046	-0.0601059
PClin_7	0.00147613	0.110874	0.117669	-0.126352	-0.1639	0.192902	0.0521096	0.18409
PClin_8	0.0594898	0.0225721	-0.0102628	0.0156145	0.00168553	0.0111877	-0.216793	-0.00497114
PClin_10	0.101958	0.00526413	-0.0696806	0.0499149	-0.00233385	0.0142195	-0.188956	-0.0217204
PClin_21	0.0603277	-0.0295172	-0.118883	-0.00894339	0.000362514	-0.121799	0.044186	0.153257
PClin_22	0.0715375	-0.0674687	0.087254	0.0789871	0.0390189	0.053338	-0.122255	0.040398
PClin_25	-0.038329	0.0387822	-0.0141651	-0.0315362	0.05944	-0.0426088	-0.0142854	0.180143
PClin_27	-0.0152307	0.00231573	0.0213755	0.159944	0.00152082	0.251868	-0.13765	-0.0617052
PClin_29	0.0257533	-0.0650323	0.0148392	-0.0445688	0.0979347	0.0226033	0.00507417	0.234237
PClin_30	0.0341879	-0.0448146	-0.00710216	-0.0624445	0.100209	0.0623106	0.0797549	0.0566933
PClin_31	0.00851094	-0.0375242	0.0885028	0.0671287	-0.0540891	-0.131505	0.10723	-0.0684347
PClin_32	0.00759163	-0.0107907	0.0672668	0.0302804	-0.0436953	0.0635907	0.119329	-0.00513016
PClin_38	0.122115	-0.0500246	-0.0886028	-0.0521162	-0.0826582	0.225003	-0.0776616	-0.111069
PClin_46	-0.00839725	0.0314055	0.0294948	0.0364916	-0.0809382	0.144007	-0.173722	0.16766
PClin_53	0.0184659	-0.0159697	0.00997541	-0.0308287	0.0154386	-0.0541967	-0.00215434	-0.0220282
alcNE	-0.0130939	0.0128263	-0.0560655	0.0351502	-0.171335	0.152472	0.138482	-0.380228
alcMO	0.0092058	-0.146394	-0.170762	0.0949284	0.309324	0.178535	0.271934	0.263468
alcEX	0.2169	0.155224	-0.0328348	0.0112551	0.0267482	-0.0561333	-0.115121	-0.320239
alcMQ	-0.0780544	-0.00200259	0.278029	-0.17394	-0.224594	-0.283936	-0.263531	0.261674
tabOUI	0.0544703	-0.0271257	-0.137925	-0.215479	0.106843	-0.00232939	-0.13952	-0.173092
trigly	0.16457	0.000861117	0.0874497	0.263881	0.0513785	-0.26012	-0.214854	-0.0556276
chol	0.00714103	-0.0183064	-0.0112518	0.455228	0.0681322	-0.0470134	-0.221714	0.147647
uriq	0.251086	-0.0819228	0.0837227	0.133968	0.000147014	-0.238937	0.0123458	-0.0889623
prot	0.0823363	-0.0654904	0.501929	0.125731	0.0380406	0.188815	0.0623318	-0.128931
gglob	0.00455866	0.0810892	0.487357	-0.0128304	0.0545089	0.102145	0.31433	-0.0556614
pho	-0.0122599	0.185509	-0.250718	-0.175498	-0.0758115	-0.229723	-0.0615255	-0.0324718
poids	0.278969	-0.189158	0.0793571	-0.0919322	0.135027	-0.0888583	0.0236268	-0.0735763
taille	0.295723	-0.170726	-0.022446	-0.276599	-0.0139181	0.0167157	0.0808192	0.0636614
FMQ	-0.216861	-0.112333	0.210718	-0.234125	0.11046	0.0673216	-0.23818	0.109748

	Component 9	Component 10	Component 11	Component 12	Component 13	Component 14	Component 15	Component 16
sexM	-0.0152658	-0.0363422	0.0489194	0.0365171	0.0659747	0.0481541	0.0538025	0.0305203
DIAG	-0.00798301	-0.0868154	0.0599398	0.0186075	-0.160179	-0.0819414	0.016979	0.00076365
age	-0.00385693	-0.0902755	0.0648869	-0.178257	0.0241603	0.199371	-0.0407725	-0.0798947
fer	-0.031183	0.0999552	-0.223267	-0.14001	-0.178722	-0.0783489	0.0682195	0.0213879
frt	0.0743686	0.0665824	0.0518932	0.00786209	-0.0790956	-0.00852844	-0.0502131	0.0876472
chf	0.0356796	0.0299898	0.128189	-0.103661	0.0652042	-0.0932088	0.0923122	0.148089
transf	0.0513451	-0.0180603	-0.394506	0.12782	-0.176697	-0.0148906	0.222625	-0.00727293
pente	0.16264	0.0297872	-0.109721	-0.166781	0.10037	0.0154735	-0.128638	0.0799272
gr	0.189298	-0.0488591	0.266926	0.0324782	-0.0542091	-0.0650984	-0.0807886	-0.0584606
hb	0.162413	-0.0222343	0.221364	-0.00553511	-0.106945	-0.0893204	-0.130354	0.0115513
F1	-0.110087	0.0623648	0.112679	-0.0925621	0.00608494	-0.100853	0.0121517	0.14995
F2	-0.431411	-0.168419	0.0256863	0.0025062	-0.0400579	0.168764	-0.091594	0.0103465
F3	0.355639	0.511628	0.116134	-0.038847	0.0276637	0.178212	0.173854	-0.0977371
F4	0.149858	-0.274719	-0.042296	0.0672738	-0.106828	-0.0856667	-0.0547144	0.0160393
PClin_2	-0.0607998	0.00315609	0.0227708	-0.0657603	-0.0222113	0.015303	0.0408408	-0.0791372
PClin_3	-0.109081	-0.0674088	-0.0845841	-0.0647942	-0.246495	0.147185	0.0766993	0.207456
PClin_5	-0.0696418	0.180876	-0.102049	-0.187579	0.0715404	-0.157807	-0.0733966	0.257889
PClin_6	0.155702	-0.205745	0.0864048	-0.171137	-0.534289	0.0430974	0.147389	-0.319181
PClin_7	0.141686	-0.146	-0.110531	0.0324194	0.0558778	-0.250779	-0.244996	-0.204385
PClin_8	0.102608	0.0351252	0.0295053	0.0316892	-0.0734074	0.24336	-0.212077	-0.165442
PClin_10	0.0751724	-0.0995099	0.0663077	-0.053316	-0.112045	-0.177395	-0.0593062	0.134531
PClin_21	0.0300189	-0.0686653	-0.0423984	0.459611	0.148726	0.130935	0.125729	-0.417897
PClin_22	-0.0129973	0.0747968	0.0237523	-0.30291	0.0849914	0.124464	0.0740946	-0.400822
PClin_25	-0.204598	0.166595	0.392767	0.157644	-0.125338	-0.387593	0.238504	-0.133903
PClin_27	-0.186402	-0.0890445	0.00524251	0.12255	0.0703987	-0.10462	0.0175354	-0.0768052
PClin_29	-0.225832	0.0662901	-0.19513	-0.216038	-0.0373724	-0.0923896	0.0138902	-0.211041
PClin_30	0.185641	0.0157641	0.14597	0.0652336	0.0433292	0.0309749	0.228971	0.170919
PClin_31	-0.149238	0.204848	0.18832	0.180765	-0.112897	0.112814	-0.291831	0.0725703
PClin_32	-0.225103	-0.0115332	0.199656	-0.00925069	-0.160585	0.137115	-0.0657988	-0.0617457
PClin_38	0.0309654	0.0511474	-0.0428756	0.195932	-0.241517	0.100895	0.106564	0.148155
PClin_46	-0.160173	0.0796742	0.131772	0.229065	-0.156232	0.219219	0.0342864	0.169227
PClin_53	0.0904238	0.0701502	-0.0194236	0.0323598	-0.256579	-0.0486822	-0.61457	-0.0621921
alcNE	0.0707782	-0.407571	0.192604	-0.0488997	0.00215828	-0.0315349	0.0608074	0.167903
alcMO	0.0432064	0.175109	-0.317653	0.166606	-0.119245	0.12728	-0.0193435	0.0729032
alcEX	-0.084923	0.108002	0.10701	0.0962078	0.180399	-0.162717	-0.0990482	-0.213376
alcMQ	0.00987423	-0.0286399	0.170157	-0.24643	-0.0652913	0.0360829	0.0809065	0.0122132
tabOUI	-0.196186	0.153272	-0.137443	0.0130772	-0.19457	-0.403991	-0.00766685	-0.137123
trigly	-0.0367586	-0.114444	-0.0962419	0.306578	0.0813638	-0.0255234	-0.110216	0.0539007
chol	0.157981	-0.115302	-0.0336046	0.121657	0.0521477	-0.282525	0.072809	0.0757254
uriq	-0.17008	-0.0477523	-0.118555	-0.0921701	-0.0628798	0.0427597	0.028337	0.0204377
prot	0.0907755	0.0937796	-0.129	0.028155	-0.142148	-0.175416	0.100899	-0.0141405
gglob	-0.158926	0.205887	0.104646	0.0718543	-0.000158849	0.0165761	-0.0190404	0.0488589
pho	0.0902474	0.0527137	0.0265706	0.18303	-0.323681	0.0171671	0.0913353	0.0199993
poids	-0.0830703	-0.216668	-0.0102651	-0.000555554	0.0244995	0.161217	0.0915419	-0.0892566
taille	-0.103602	-0.0810268	-0.0118489	0.08443	0.0921319	-0.0194889	0.156701	0.00676665
FMQ	0.185577	-0.0807212	0.00251109	0.125517	0.0890629	0.00431532	-0.0591883	0.0289348

	Component 17	Component 18	Component 19	Component 20	Component 21	Component 22	Component 23	Component 24
sexM	-0.0103091	0.0706362	0.00758595	-0.0222117	0.00507904	-0.00409667	-0.000141811	0.00144438
DIAG	0.0158065	0.101396	-0.0179379	-0.01145	0.031155	0.0637345	0.0355607	-0.0643474
age	0.0174647	0.0970236	-0.0302588	-0.041453	-0.0240401	-0.0220175	0.115486	0.0661223
fer	0.134488	0.0985506	-0.0442982	0.0499331	0.0357015	0.113919	-0.132781	-0.211695
frt	-0.0267498	0.00333574	-0.0392509	0.00142542	-0.0244906	-0.0146479	-0.103749	-0.12116
chf	-0.0402922	0.00947718	-0.0110735	0.0340248	0.0180129	-0.0326663	0.0425659	-0.0766845
transf	0.0478671	0.0734903	0.0540469	-0.00551545	0.14265	0.0360309	-0.0791759	0.108798
pente	0.0489392	-0.00613122	0.0022141	-0.0276141	-0.0481205	0.0274211	0.0541682	0.00894003
gr	-0.0178485	0.0518225	-0.0301728	-0.0519515	-0.00193306	0.00223157	0.102895	-0.0382771
hb	0.0220879	0.08153	-0.00257976	-0.0322221	-0.0353228	-0.0335096	0.134868	-0.0602088
F1	0.152399	-0.0562204	-0.0100545	0.00118612	-0.0112275	0.136071	-0.0272588	-0.0328676
F2	0.0912109	-0.04259	0.0144275	-0.0259592	-0.0212712	0.0355655	-0.0347125	0.220342
F3	-0.150657	-0.0628335	0.0577857	0.0745097	0.0188184	-0.142001	0.102813	-0.189241
F4	0.0443209	-0.0234059	0.0167958	-0.0332747	-0.0435923	0.0631991	-0.065879	-0.02583
PClin_2	0.0332525	0.108401	-0.127996	-0.0391064	0.0892737	-0.0171456	-0.0325406	0.0121712
PClin_3	-0.429153	-0.0186383	0.103904	0.193947	-0.0882728	0.0942912	0.248043	-0.0187965
PClin_5	-0.228299	0.0701997	0.13329	0.0604183	-0.000306003	0.272948	0.0881817	-0.00914171
PClin_6	0.0047524	0.0192822	-0.0748592	0.190096	-0.0395094	0.0741414	0.193062	0.0254631
PClin_7	-0.0236103	-0.0852744	0.129693	0.218085	-0.180544	0.244593	0.188209	0.167877
PClin_8	0.183424	0.516672	0.368834	0.00999507	-0.0853936	0.160184	-0.375389	-0.0341529
PClin_10	0.352153	-0.582586	0.209785	0.231201	0.0507364	-0.218372	-0.192007	-0.0592093
PClin_21	-0.0669753	-0.153277	0.0240671	0.061262	0.0834888	-0.00728752	0.115451	-0.191521
PClin_22	-0.168331	-0.334576	-0.214646	-0.0536061	-0.133307	0.328627	-0.304262	0.127222
PClin_25	-0.119039	0.0654912	0.0412212	-0.14474	-0.146593	-0.0585765	-0.323371	0.167252
PClin_27	-0.364517	0.0943799	-0.0195059	0.399634	0.194522	-0.256784	-0.138744	-0.185866
PClin_29	0.294136	0.234498	-0.106407	0.0969335	0.107061	-0.417332	0.204936	-0.0406729
PClin_30	0.0325088	0.112813	0.0288097	0.352444	0.532562	0.191325	-0.0934882	0.481473
PClin_31	0.12401	0.0243083	-0.13906	0.556391	-0.327545	0.0185809	-0.0246932	0.000340381
PClin_32	-0.0492319	-0.167997	0.636451	-0.196518	0.2558	0.0609631	0.155739	-0.16585
PClin_38	-0.114231	-0.01304	0.00231137	-0.191851	-0.344799	-0.268806	0.143059	0.401094
PClin_46	0.243804	-0.0899189	-0.400256	-0.124861	0.197667	0.346423	0.171135	-0.201816
PClin_53	-0.275733	-0.0623047	-0.249934	-0.210902	0.404373	-0.174128	-0.151978	0.117549
alcNE	-0.126743	0.109972	-0.112263	-0.0129698	-0.0502657	0.0414771	-0.140891	-0.272831
alcMO	0.00135758	-0.118089	0.0804599	0.0188668	-0.0651168	0.0157909	-0.23353	-0.052747
alcEX	0.143923	0.0329177	0.0477774	0.00790494	0.106111	0.114407	0.312109	0.220469
alcMQ	-0.010586	0.0259768	-0.023959	0.0308276	0.056163	-0.126997	-0.0419962	-0.00424162
tabOUI	-0.0879643	0.0657296	-0.0118504	0.0212956	0.0250793	0.238007	0.0472484	-0.18823
trigly	-0.0886858	-0.00816561	-0.0223968	0.00315907	-0.0303381	0.0467144	-0.0212301	0.0130103
chol	0.0607358	0.0819323	0.0190796	-0.15398	-0.0723457	0.0148526	0.0715211	0.00274269
uriq	-0.118822	-0.0719077	0.0435217	-0.019805	0.0196114	-0.0273996	-0.0157317	0.108125
prot	0.0939292	-0.0573974	0.00137836	-0.0331374	0.0316584	0.0520503	-0.0144199	-0.0180711
gglob	0.0172264	0.023916	0.0185827	-0.0676347	-0.066202	-0.00934215	0.0241755	-0.0380139
pho	0.0874958	0.00288838	0.00365064	-0.0448925	0.00972705	0.0131712	-0.0404805	0.0122845
poids	0.0135497	-0.0205634	-0.00902563	0.0423828	-0.0200831	-0.0411549	-0.10768	-
0.000184707								
taille	-0.0141414	0.0455829	-0.0783227	-0.018125	0.0182167	-0.00792757	-0.0682315	-0.0918142
FMQ	-0.0190397	0.0499314	-0.0225797	-0.0146535	-0.0421835	0.0339987	0.0323781	-0.116723

	Component 25	Component 26	Component 27	Component 28	Component 29	Component 30	Component 31	Component 32
sexM	0.00344244	-0.0109354	0.0369234	0.0216204	-0.00546938	-0.0204418	0.0137428	0.0406582
DIAG	0.0264089	0.116903	-0.0457759	0.166778	-0.0540657	-0.117682	-0.205227	-0.23045
age	-0.00365404	0.0775196	-0.00803403	0.283048	0.0942422	0.260634	0.218699	-0.326426
fer	0.18543	0.224913	-0.144785	0.16209	-0.176321	0.161796	-0.180128	0.171109
frt	0.0706825	0.0319871	-0.0231001	0.0574867	-0.0452003	-0.0420295	0.0772422	-0.0437478
chf	0.0995206	0.0365467	-0.267989	0.0988065	-0.17646	-0.142818	0.0488221	0.191882
transf	0.00103925	0.0894604	0.0335001	0.333902	-0.211475	-0.0642473	0.0314852	-0.265967
pente	-0.0333953	0.0323738	-0.149781	0.0265457	-0.00793934	0.0624084	-0.0436684	0.143792
gr	0.0102787	0.148719	0.0747053	-0.079245	0.0787181	0.0428495	0.0328563	-0.117191
hb	0.0298442	0.176407	0.141824	-0.0255646	0.076858	0.0473424	0.0686236	-0.0773197
F1	0.0733914	0.0438675	-0.405172	-0.175058	-0.314231	0.196485	0.0268429	-0.0320288
F2	-0.0808972	0.158652	-0.0494354	0.191995	0.190731	-0.00335459	0.0389545	0.170861
F3	-0.0342316	-0.212064	0.112552	0.137315	-0.0537445	0.119481	0.0097396	-0.0316509
F4	0.118025	0.0893322	0.0369144	-0.1352	-0.0291282	-0.092917	-0.0502779	-0.207029
PClin_2	-0.025038	0.0930461	0.177574	0.025079	0.0294985	-0.0916178	-0.0218078	-0.127775
PClin_3	-0.204883	-0.0771451	0.0160608	0.00210066	0.113863	-0.0588102	-0.0887893	0.0868735
PClin_5	-0.234245	-0.0892851	-0.196455	0.0485569	0.114259	-0.189084	-0.210375	-0.384127
PClin_6	-0.18796	-0.040577	0.0149352	-0.0849489	-0.175756	-0.209806	-0.0148038	0.270341
PClin_7	-0.00516562	-0.229777	-0.0554093	0.0594981	-0.225563	0.438155	0.0634453	-0.0541025
PClin_8	-0.202537	-0.151698	-0.127323	-0.215744	0.0103507	-0.068132	0.0846058	-0.0170284
PClin_10	-0.24292	-0.114407	0.032176	0.000341749	0.0995817	-0.0955683	0.0596847	-0.159708
PClin_21	-0.0653891	0.0535292	-0.520313	0.162645	0.148181	-0.106357	0.134656	-0.0176632
PClin_22	0.272657	-0.0677796	-0.0239567	-0.150998	0.145134	-0.0660063	-0.210648	-0.103244
PClin_25	-0.179208	-0.158137	0.0396561	0.235134	-0.188437	0.0583306	-0.0712183	0.0112914
PClin_27	-0.0159101	0.230416	0.00661498	-0.385755	-0.114557	0.246639	-0.0950096	-0.112185
PClin_29	0.168118	-0.445952	-0.0744874	-0.0441311	0.11696	-0.00596892	-0.179948	-0.10285
PClin_30	0.196307	-0.121524	-0.026309	0.0116075	0.151339	0.0226184	0.0891197	0.0677543
PClin_31	0.268031	0.0421454	-0.00899445	0.249854	0.0454476	-0.122456	-0.0837802	0.0200347
PClin_32	0.39743	-0.0625271	0.0475156	0.0406706	-0.0930841	-0.000180363	-0.133057	0.00870731
PClin_38	0.235062	-0.0518949	-0.225762	-0.197366	-0.0788469	-0.0162497	0.105253	-0.219983
PClin_46	-0.132444	-0.21865	0.0518133	-0.165212	-0.181404	0.145195	0.0599921	-0.112354
PClin_53	-0.0585808	-0.0865438	-0.164007	0.149825	-0.041665	-0.026375	-0.0369058	0.0591834
alcNE	0.103071	-0.369878	-0.152786	0.184584	0.178334	0.0761018	0.00582562	-0.047046
alcMO	0.0192548	0.0119392	0.164422	-0.00299194	-0.00934043	0.10435	0.0647281	0.0956252
alcEX	-0.15381	0.141604	0.0837769	-0.0279222	-0.0491181	-0.0703743	-0.22328	-0.0269432
alcMQ	0.0875804	0.142034	-0.12068	-0.0624424	0.00314116	-0.0156738	0.23565	-0.0566222
tabOUI	0.188251	-0.0112054	0.163285	-0.0128517	0.26635	-0.0340845	0.530633	-0.0507895
trigly	0.181048	-0.304641	0.157032	-0.176128	-0.119275	-0.235447	-0.0395598	0.0154089
chol	0.109358	-0.0379005	-0.0111204	0.0222139	0.228228	0.0939039	-0.106697	0.299627
uriq	-0.101199	-0.128073	0.0267188	0.0384078	0.0242587	0.301363	0.061176	0.225714
prot	-0.0962781	0.0298076	-0.216838	-0.12992	0.20063	-0.0943988	-0.0585839	0.0201378
gglob	-0.191137	-0.0268933	-0.0952669	-0.0747072	0.241224	0.0965593	0.031253	0.100541
pho	0.035324	0.110689	-0.0496832	-0.0996202	0.386972	0.367082	-0.38368	-0.0897753
poids	-0.133393	-0.0547452	0.113103	0.12439	-0.0489835	0.187775	-0.0487117	-0.161188
taille	-0.04786	-0.0623401	0.0492065	0.034502	-0.0800795	-0.119418	-0.123483	0.00796953
FMQ	0.0656305	0.0151161	0.149684	0.197555	0.021964	0.0188253	-0.230516	0.0702437

	Component 33	Component 34	Component 35	Component 36	Component 37	Component 38	Component 39	Component 40
sexM	-0.00638282	0.124748	-0.00891433	-0.011534	0.278866	-0.378133	-0.416643	-0.189734
DIAG	0.028832	-0.00239309	0.275565	-0.460886	-0.240252	0.0543943	-0.21087	-0.0616279
age	0.252763	0.0438369	-0.0317077	0.109484	0.162876	-0.289633	-0.00299323	0.0972872
fer	0.444304	-0.367065	0.136982	0.0482117	-0.0837168	-0.119326	0.100354	0.0239133
frt	-0.166593	-0.035288	-0.146427	0.0396253	-0.155997	0.244306	0.127751	-0.486689
chf	-0.300168	0.184091	0.0705801	-0.122198	0.099956	-0.0841538	0.297842	0.483204
transf	-0.389596	0.016454	-0.247517	0.00653538	0.0840197	-0.0442935	-0.0452149	0.11735
pente	-0.0110361	0.0566784	-0.177369	0.272617	-0.0698527	0.275785	-0.413144	0.266747
gr	-0.231621	-0.227938	-0.0340181	-0.0728815	0.0282004	0.00749732	0.154781	0.0535109
hb	-0.0603623	-0.199612	0.0583048	0.0114799	-0.0147963	0.0726857	-0.0182602	0.101869
F1	-0.128014	-0.0731625	-0.0975686	0.0202965	0.35934	0.103711	0.0861062	-0.25882
F2	-0.0524696	-0.0837986	0.0149875	-0.0754427	0.314026	0.226289	0.0230845	-0.161977
F3	0.0438649	0.0142171	0.0703526	-0.119817	0.16001	0.0931152	0.00637188	-0.15025
F4	-0.0407898	-0.0318547	0.139178	0.2091	-0.0120701	-0.0405469	-0.0141155	-0.0715974
PClin_2	-0.0415843	0.0221498	0.101188	-0.0426044	0.226878	0.283279	-0.153887	-0.0992611
PClin_3	-0.0584981	-0.365573	-0.262583	-0.0330001	-0.0353203	-0.0826815	-0.0136766	-0.0203593
PClin_5	0.0924397	0.216612	0.143953	0.15289	0.0462624	0.10399	0.0359664	-0.0415164
PClin_6	0.090971	0.188086	0.0129055	0.125048	0.149744	0.0349517	0.0264476	-0.028467
PClin_7	0.0216335	0.0276451	-0.0268916	-0.26165	0.0794462	0.0532816	-0.0408602	-0.0395664
PClin_8	-0.0783289	0.000497661	0.00496661	-0.00977041	-0.0550313	-0.110055	0.0616812	0.00418254
PClin_10	0.0439014	-0.0727097	0.0131189	0.0226279	0.0235841	-0.156176	0.0235958	0.00264804
PClin_21	0.00878476	-0.0966331	0.0943926	0.0674002	-0.0621099	0.0753107	-0.0619867	-0.035481
PClin_22	-0.128419	-0.0488855	-0.0851428	0.0141732	-0.028293	-0.108042	-0.0113981	0.0314982
PClin_25	0.0383868	-0.121175	-0.0237938	0.185383	-0.0308152	0.0574407	-0.163019	0.0861876
PClin_27	-0.0247877	0.0970861	-0.0541655	0.131886	0.0114786	-0.0545062	-0.0824218	0.0140134
PClin_29	-0.13876	-0.135928	-0.0421723	0.0670199	0.0138039	0.0375243	0.00520127	-0.0187075
PClin_30	0.100387	-0.0931546	0.0323852	0.0492752	-0.0474017	0.0326366	0.0529639	-0.043495
PClin_31	-0.0542137	0.200595	-0.0369727	0.0494197	-0.112132	-0.0494731	-0.0719832	0.0160176
PClin_32	0.0250358	0.126435	-0.0813824	0.0797059	-0.0412039	0.0175507	-0.0533149	0.0123823
PClin_38	0.128459	0.0202931	0.0671891	0.140007	-0.0682732	-0.0931968	0.0927415	-0.0481802
PClin_46	-0.0369759	0.0704445	-0.0226172	0.118292	-0.164646	-0.0543063	-0.103574	0.0563317
PClin_53	0.0646546	0.0693604	-0.0917534	-0.0244077	0.0297794	-0.0868483	0.0632302	-0.0203199
alcNE	-0.0516269	-0.135826	-0.0273009	0.0686297	0.0544003	-0.0527987	-0.118688	0.073446
alcMO	-0.0166184	-0.0129958	-0.0369983	0.0541372	0.138747	0.0171514	-0.15407	0.125509
alcEX	-0.0110318	-0.0762043	-0.0501976	0.162434	-0.0283145	-0.162645	0.00439297	0.076783
alcMQ	0.151799	0.215695	0.0293381	-0.0623975	0.060974	0.153693	-0.245113	0.079041
tabOUI	0.0106445	0.088687	0.00126693	0.0710607	0.0459731	-0.0161427	0.124673	0.0264246
trigly	0.231499	-0.116368	0.156242	-0.152268	0.295247	0.239203	-0.0309848	0.226751
chol	0.055974	0.271686	-0.301046	-0.0112817	-0.170497	-0.0212618	-0.0547685	-0.203313
uriq	-0.302255	0.138762	0.603658	0.0475507	-0.221463	-0.0831109	-0.0140189	-0.0763429
prot	0.10769	0.121429	0.0747627	0.0368758	0.0552669	0.0377041	-0.0727871	-0.0199795
gglob	0.109207	-0.0623978	-0.0591808	-0.063216	0.101608	-0.020803	0.128757	0.127079
pho	-0.105793	0.139311	0.000284348	-0.176745	0.198976	0.0594876	0.0338435	0.175559
poids	0.216708	0.239728	-0.160516	0.0861163	-0.19264	0.366655	0.357936	0.117686
taille	0.156547	0.260643	-0.14049	-0.262767	0.110699	-0.29764	0.200015	-0.137854
FMQ	-0.0588016	0.0548323	0.248986	0.462227	0.302424	-0.0251421	0.222345	-0.122903

	Component 41	Component 42	Component 43	Component 44	Component 45	Component 46
sexM	-0.115648	-0.157258	0.255325	-0.469056	0.0359249	0.146339
DIAG	-0.0089524	0.061083	0.193038	0.0250908	-0.0476158	0.0561223
age	-0.113873	-0.135468	-0.174635	0.139496	-0.095087	0.0247421
fer	0.0329902	0.013095	0.0990477	-0.0301534	-0.0727657	0.0137842
frt	-0.515167	-0.0168486	-0.0278374	0.119508	-0.0166565	0.246775
chf	0.0361264	0.0138722	0.0228589	-0.128284	0.0704481	0.0894843
transf	-0.0408164	-0.0504457	0.137122	0.100108	0.0248892	-0.0766249
pente	0.00231475	-0.218439	-0.00153797	0.280814	-0.212508	-0.0905543
gr	0.0048989	0.0818914	-0.0408662	-0.0840747	-0.642384	-0.0381136
hb	-0.00571861	-0.110249	-0.0429115	0.174334	0.68448	-0.0419849
F1	0.142082	0.0573813	0.0145511	-0.000240997	0.0638356	-0.072459
F2	-0.0412447	0.0264275	-0.0660683	-0.0604775	0.00934016	-0.2741
F3	0.103053	0.0665315	-0.00334667	-0.0856668	0.0135389	-0.339546
F4	0.0842723	0.0391516	0.00906734	-0.118299	0.00988667	-0.62931
PClin_2	0.56147	0.0467136	0.0840447	0.167923	-0.0425279	0.2957
PClin_3	0.231495	0.0656918	-0.0877951	-0.0196222	0.0139296	0.0900193
PClin_5	-0.110416	0.0143249	0.0965978	-0.00500446	0.00017317	-0.08403
PClin_6	-0.180576	-0.04148	0.121654	0.0686873	-0.02366	-0.0355927
PClin_7	0.0303839	0.0137862	-0.0101452	0.0253017	0.0237822	0.10973
PClin_8	0.128679	0.0251855	0.00757987	0.0423663	0.0138844	0.0514039
PClin_10	0.0968144	-0.0212691	0.140411	0.0988629	-0.042617	0.100537
PClin_21	0.0489576	-0.0017216	0.0467244	0.0607734	0.0359375	0.0138268
PClin_22	0.0135482	-0.00338978	0.106105	0.0641431	0.0720956	0.0371803
PClin_25	-0.00524469	-0.082917	-0.115263	0.00407714	-0.0329487	-0.0323525
PClin_27	-0.0173169	-0.0563069	0.0439974	0.0659122	-0.0134746	-0.0102281
PClin_29	-0.0428084	0.0245868	-0.001044	-0.0230675	0.0119426	-0.0346204
PClin_30	-0.00209539	-0.031008	0.0300287	0.0525177	0.00278908	-0.00730554
PClin_31	0.0974404	-0.007258	-0.0678417	-0.0174968	-0.0422526	-0.0639351
PClin_32	0.0285169	-0.0377031	-0.0432581	0.04671	-0.0302383	0.037774
PClin_38	0.109542	0.0781377	0.108658	0.0718166	-0.0159467	0.116676
PClin_46	0.0609145	-0.0117126	-0.00529121	0.0153419	-0.0056788	0.0123213
PClin_53	0.0869677	0.041679	0.0259006	-0.052923	0.0295797	-0.0270776
alcNE	-0.0662006	0.300912	-0.0283328	0.010116	0.0597913	0.00839624
alcMO	-0.119683	0.504834	-0.0455258	0.0163293	0.0398283	0.0274861
alcEX	-0.142145	0.507667	-0.00634909	-0.00237677	0.05545	0.0319661
alcMQ	-0.0752757	0.447123	0.0413883	0.0970287	-0.018622	0.0279737
tabOUI	0.063099	-0.0181553	0.059998	-0.0349784	-0.0447005	-0.00298364
trigly	-0.196781	-0.10182	0.00870268	0.0581777	-0.0843157	-0.00120754
chol	0.210177	0.0923955	0.19771	0.0339088	-0.00280315	-0.105065
uriq	-0.00809944	0.0402217	-0.0199029	0.143462	-0.06081	-0.0646192
prot	0.0376607	-0.0330586	-0.557029	-0.208267	0.00845837	0.15341
gglob	-0.127147	-0.040473	0.525471	0.205389	-0.0270586	-0.0847772
pho	-0.146333	-0.0901316	-0.0530616	-0.00426312	0.0164991	0.0499387
poids	0.0821415	0.0733719	0.105485	-0.362031	0.0657358	0.0404983
taille	0.039672	0.0451515	-0.254085	0.486948	-0.0326225	-0.147876
FMQ	0.0823974	0.0225738	0.0945435	0.123905	-0.0266633	0.263643

RESUME

MOTS CLES:

HEMOCHROMATOSE, FER, COHORTE, GENETIQUE, CIRRHOSE, SURVIE, DEPISTAGE.

OBJECTIF:

L'hémochromatose génétique de type 1 est liée à la mutation récessive d'un acide aminé de la protéine HFE : C282Y.

Cette mutation entraîne une surcharge en fer progressive de l'organisme par un défaut de régulation du transit du fer au travers de l'épithélium intestinal. Cette surcharge en fer biochimiquement décelable dès l'adolescence se traduit par des troubles métaboliques et cliniques variés, dont la vitesse d'apparition dépend des autres facteurs secondaires de la charge en fer. Les principaux organes atteints sont le foie avec le déclenchement d'une cirrhose, les articulations distales entraînant des handicaps, et la peau.

Historiquement, une mortalité précoce est observée après 50 ans.

On connaît un traitement peu coûteux, ayant peu d'effets secondaires mais astreignant : la saignée périodique afin de retirer régulièrement le fer absorbé en excès.

Comme pour toute maladie génétique, la question du dépistage précoce se pose. La réponse médicale dépend de l'efficacité du traitement et de la pénétrance de la maladie. Il s'y ajoute des enjeux économiques entre les coûts des différentes procédures de dépistage, le coût des traitements préventifs par rapport aux traitements curatifs, le coût de la prise en charge des malades, et des enjeux sociaux (confort des malades, aptitude au travail, conseil génétique, hygiène de vie).

Tous ces éléments sont fortement discutés depuis les années 50 et l'identification de l'anomalie génétique en cause n'a fait qu'augmenter les incertitudes. On ne dispose même pas d'une doctrine uniforme pour la mise en route et le suivi du traitement.

L'objectif de cette thèse est d'apporter des éléments supplémentaires au débat à partir de la cohorte de patient "LOGIFER" du CHU de Rennes, centre de référence historique sur la maladie, maintenue depuis plus de 20 ans.

POPULATION D'ETUDE

Les patients sont des homozygotes C282Y pour la protéine HFE, recrutés depuis les années 1980 par le biais du centre de dépistage familial de l'hémochromatose du CHU de Rennes. L'origine des patients est multiple : malades consultants du CHU, apparentés identifiés lors de dépistage familial, patients dépistés lors d'enquêtes générales ou en population ciblées, cas référés au centre national de référence pour l'hémochromatose génétique situé à Rennes. Le recrutement est majoritairement régional mais 16% des patients viennent de régions éloignées.

L'analyse a porté sur les 1835 patients recrutés avant le mois d'août 2010, ouvrant la voie à des études de validation. Les patients suivis pour l'étude de la survie sont tous traités en présence d'une surcharge, même si certains sont décédés avant la fin du traitement.

RESULTATS

Les études ont porté sur 4 domaines de la description des malades en vue de mieux comprendre l'impact de la maladie et l'utilité du traitement qui suit un diagnostic ou un dépistage.

1- Description de la cohorte LOGIFER.

Les modes de recrutement, les populations concernées, l'évolution du recrutement dans le temps sont décrits, montrant que les motifs, le sexe et les classes d'âge concernées ont évolué dans le temps. La majorité des patients (2/3) est constituée de probands mais près de la moitié d'entre eux ont été identifiés par des campagnes de dépistage et non par une consultation spécialisée. Ils ont donc une meilleure représentativité de la population générale. Le sexe ratio est de 1.17.

Les signes caractéristiques de la maladie sont les atteintes cutanées de type mélanodermie et les atteintes hépatiques. En second viennent les atteintes articulaires, moins spécifiques. Tous les paramètres classiques descriptifs de la surcharge en fer sont fortement corrélés entre eux sans qu'on identifie de profils particuliers. La surcharge en fer augmente avec l'âge au moins jusqu'à 60 ans. Les femmes accumulent le fer plus lentement avant la ménopause mais sont comparables aux hommes après. Il existe une très forte hétérogénéité de la surcharge d'un individu à l'autre. La surcharge est clairement corrélée à l'intensité des symptômes cutanés et hépatiques, moins aux autres.

Il existe des facteurs aggravants de la surcharge en fer: les principaux sont la consommation d'alcool, particulièrement quand elle est excessive, et les perturbations du métabolisme des lipides en lien probable avec un syndrome métabolique. L'alcool intervient essentiellement en aggravant les lésions de fibroses et donc la détection clinique à un âge précoce. Cela se traduit également par des niveaux de ferritine élevés. L'excès lipidique se traduit par des altérations souvent modérées du métabolisme des lipides et une faible augmentation de la surcharge en fer. Le surpoids associé entraîne des troubles articulaires mais plus souvent du segment haut des membres à la différence des lésions spécifiques de l'hémochromatose.

On peut estimer que seulement 20% des troubles observés au diagnostic sont rattachables à la surcharge en fer d'origine génétique et contribuent à la pénétrance. Ce chiffre est valable quelque soit le mode de recrutement des patients dans la cohorte.

2- Description d'un nouvel indicateur phénotypique : IRI (iron removal index).

Cet index est fondé sur la quantité de fer à soustraire aux patients pour entretenir le statut martial à un niveau constant et efficace pour la prévention de l'évolution de la maladie.

Il a 2 utilités principales.

- Il permet de décrire la vitesse de surabsorption du fer propre à un individu. En cela, il est un indicateur phénotypique complémentaire des patients mutés, donnant une idée dynamique du risque de surcharge du patient par rapport aux critères classiques qui donne une image de son statut à un moment donné.
- D'autre part, il fournit un cadre conceptuel pour le pilotage du traitement puisqu'il suffit que celui-ci soit réglé en volume et périodicité pour atteindre le niveau de l'IRI et garantir la stabilité du patient. Etant donné que ce niveau est prévisible en fonction d'éléments connus au diagnostic (âge, sexe, atteinte hépatique, niveau de stabilisation recherché, poids), il est possible d'établir d'emblée un niveau de traitement pertinent et personnalisé. Le corolaire est que si le statut martial du patient évolue sous traitement alors que l'intensité des saignées n'a pas changé, il est nécessaire de lancer des explorations complémentaires.

3- Survie des patients

Les patients recrutés par génotypage sont suivis 8.5 années en moyenne avec une mortalité de 4.5% sur la période. A l'âge moyen de 54 ans il n'y a pas de surmortalité globale par rapport à des personnes de même sexe, nées dans le même département la même année. Mais il existe une surmortalité spécifique importante d'origine hépatique dont une forte proportion de cancers primaires (ICM de 17.7).

Les décès hépatiques sont rapides après le diagnostic (<5 ans). Il y a une tendance à la sous-mortalité vis-à-vis des causes fréquentes de décès (autres cancers et cardiaques) mais cela peut être attribué à la mortalité hépatique précoce.

La mortalité est supérieure pour les patients recrutés plus anciennement et l'espérance de vie est un peu plus faible. Les causes de décès sont les mêmes, ce qui laisse à penser que la différence est liée à une prise en charge un peu plus tardive et des traitements adjuvants de moins bonne qualité (cirrhose, diabète). L'âge au décès baisse non significativement de 68 à 64 ans selon la période de recrutement.

Il n'est pas possible de savoir si l'absence de surmortalité précoce liée aux lésions installées au diagnostic autre qu'hépatique est attribuable au traitement. En tous les cas, cela milite pour un traitement débuté avant l'installation des lésions.

4- Prédiction de la fibrose.

La gravité et les pertes de chances maximales sont liées à l'atteinte hépatique. Il est donc intéressant d'avoir un outil le moins invasif possible permettant d'estimer le niveau lésionnel au diagnostic et éventuellement d'assurer le suivi des patients jeunes en attendant un traitement. C'est d'autant plus intéressant en termes de pronostic qu'on sait que les lésions F1 à F3 régressent facilement lors de la déplétion de la surcharge. La plupart des prédicteurs actuellement employés ne sont pas adaptés aux patients atteints d'hémochromatose génétique ou ne ciblent que les patients cirrhotiques mais Guyader a proposé un indicateur efficace dans les années 90. Cet indicateur est également ciblé sur les atteintes avancées de type cirrhotiques.

Nous avons donc essayé d'améliorer les outils existants afin de valider ces indices chez des patients plus récents et génotypés d'emblée tout en essayant d'obtenir des prévisions plus fines.

L'indice de Guyader est revalidé et reste le meilleur des indices comparés. Il est possible de modifier les seuils pour obtenir une prédiction efficace des stades >F1 en conservant une sensibilité et une spécificité comparables. Nous avons également pu établir des équations simples permettant non seulement de prédire chacun des stades lésionnels isolément mais aussi de juger de la fiabilité de la prédiction grâce à des indicateurs simples.

En outre l'intérêt et la pertinence en termes d'évaluation de la gravité des lésions de l'indice de Falize prédisant la régressivité des lésions sont vérifiés sur une série plus importante.

PERSPECTIVES

Le développement de ces résultats préliminaires passe par

- La mise en place d'études longitudinales permettant réellement de juger de l'évolution clinique biochimique et vitale sur des périodes longues, entre les âges de 65 et 80 ans pour la durée de vie;
- Des études sur des échantillons complémentaires de patients complètement documentés pour valider les équations de prédiction;
- Un approfondissement de la place des pathologies non létales chez les malades pris en charge puisque l'enjeu moderne de l'hémochromatose semble moins la survie que le handicap.

Des études similaires peuvent être développées à partir de la base LOGIFER pour d'autres mutations de la protéine HFE (hétérozygotes composites par exemple) et d'autres formes d'hémochromatose génétique.

VU :

Le Directeur de Thèse
(Nom et Prénom)

VU :

Le Responsable de l'École Doctorale

VU pour autorisation de soutenance

Rennes, le

Le Président de l'Université de Rennes 1

Guy CATHELINEAU

VU après soutenance pour autorisation de publication :

Le Président de Jury,
(Nom et Prénom)

ABREVIATIONS

- ⁱ HFE: d'après le nom du gène modifié, High Fe(r).
- ⁱⁱ BMP: bone morphogenic protein.
- ⁱⁱⁱ ET: écart type.
- ^{iv} IMC: indice de masse corporelle = poids/hauteur/hauteur, BMI en anglais.
- ^v IRM: imagerie par résonance magnétique.
- ^{vi} CHF: concentration hépatique en fer, exprimée par rapport à l'extrait sec de tissu. HIC en anglais.
- ^{vii} AIR: amount of iron removed, grammes de fer soustrait lors des phlébotomies, voir les formules de calcul dans le texte.
- ^{viii} HII: iron hepatic iron index = CHF/âge (année).
- ^{ix} MII: mobilised iron index = AIR/âge (mg/année).
- ^x IC: intervalle de confiance, à 95% sauf indication contraire.
- ^{xi} HEIRS: hemochromatosis and iron overload screening, programme du national institute for health des Etats Unis d'Amérique.
- ^{xii} IQ: étendue inter-quartile.
- ^{xiii} OR: odds ratio, rapport inter-quote.
- ^{xiv} ASAT: aspartate amino transférase, transaminase anciennement siglée "GOT"
- ^{xv} DMT1: divalent metal transporter 1, dit aussi SLC11A2, importateur de cation bivalent dans l'entérocyte (Fe, Cd, Cu, Mn)
- ^{xvi} HLA: human leukocyte antigen.
- ^{xvii} ALAT: alanine amino transférase, transaminase anciennement siglée "GPT".
- ^{xviii} CDFH: centre de dépistage familial de l'hémochromatose.
- ^{xix} CNIL: commission nationale pour l'informatique et les libertés.
- ^{xx} HCC: carcinome hépatocellulaire.
- ^{xxi} CV: coefficient de variation (écart-type/moyenne).
- ^{xxii} IMC: indice comparatif de mortalité, SMR en anglais.
- ^{xxiii} AUC: area under the curve (aire sous la courbe).
- ^{xxiv} γ GT: gamma glutamyl transférase.